

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Alana Louise Exterkortter

**Distúrbios da hemostasia associados ao risco cardiovascular na doença renal crônica:
uma revisão de literatura**

Florianópolis

2022

Alana Louise Exterkortter

**Distúrbios da hemostasia associados ao risco cardiovascular na doença renal crônica:
uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.
Orientador: Prof.^a Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr.^a.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Exterkortter, Alana Louise
Distúrbios da hemostasia associados ao risco
cardiovascular na doença renal crônica: uma revisão de
literatura / Alana Louise Exterkortter ; orientadora, Ana
Carolina Rabello de Moraes, 2022.
45 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Doença Renal Crônica. 3. Hemostasia. I.
Rabello de Moraes, Ana Carolina . II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Alana Louise Exterkortter

**Distúrbios da hemostasia associados ao risco cardiovascular na doença renal crônica:
uma revisão de literatura**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia

Florianópolis, 29 de julho de 2022.

Prof.^a Liliete Canes de Souza, Dr.^a.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr.^a.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Solange Lucia Blatt, Dr.^a.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Ziliani da Silva Buss, Dr.^a.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

A hemostasia é um sistema responsável por manter o delicado equilíbrio entre os estados pró-trombótico e antitrombótico, que é controlado por mecanismos complexos e que mantém o sangue fluido. Algumas doenças podem afetar drasticamente o funcionamento da hemostasia, como, por exemplo, a doença renal crônica (DRC). Portadores de DRC apresentam uma filtração glomerular menos eficiente e, por isso, deixam de eliminar substâncias que são potencialmente tóxicas ao organismo, e o acúmulo dessas substâncias no sangue é chamado de uremia. As doenças cardiovasculares são as principais doenças crônicas não transmissíveis, sendo responsáveis por cerca de 30% da mortalidade mundial, e possuem como uma de suas principais causas a DRC. 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. Por meio de uma revisão narrativa, o presente estudo visou descrever os mecanismos responsáveis pelos distúrbios da hemostasia na DRC. Pacientes portadores de DRC podem apresentar tempo de sangramento prolongado devido a disfunção plaquetária, menor expressão das glicoproteínas GPIb e GPIIb-IIIa e também pela ocupação dos sítios das glicoproteínas pelas frações de fibrinogênio, comprometendo a hemostasia primária. A anemia também contribui para o estado pró-hemorrágico por alterar a reologia sanguínea, diminuir o tempo de vida dos eritrócitos, além de aumentar o risco de sangramentos no trato gastrointestinal, que é muito comum nesses pacientes. A prostaciclina pode estar aumentada na DRC, decorrente do dano endotelial, comprometendo a síntese de tromboxanos. Medicamentos também podem aumentar o risco de eventos hemorrágicos, principalmente os medicamentos anticoagulantes, que nesses pacientes têm seu efeito exacerbado por não serem excretados corretamente e terem sua farmacocinética alterada. Por outro lado, o estado urêmico também gera um ambiente pró-trombótico, através, principalmente, do estresse oxidativo ocasionado pelas toxinas urêmicas, que leva a disfunção endotelial e diversas outras consequências, como aumento das concentrações de fator VIII e fator de von Willebrand, hiperhomocisteinemia, aumento da expressão de P-selectina e fosfatidilserina, além de uma desregulação e comprometimento do funcionamento da fibrinólise, podendo causar a formação de trombos espontâneos. Diante do exposto, pode-se concluir que a DRC afeta significativamente o funcionamento da hemostasia e contribui para o alto risco cardiovascular que os pacientes acometidos pela doença apresentam.

Palavras-chave: Uremia, disfunção plaquetária, estresse oxidativo, disfunção endotelial, hiperhomocisteinemia.

DISORDERS OF HEMOSTASIS ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Hemostasis is a system responsible for maintaining the delicate balance between the prothrombotic and antithrombotic states, which is controlled by complex mechanisms and which keeps the blood fluid. Some diseases can drastically affect the functioning of hemostasis, such as chronic kidney disease (CKD). Patients with CKD have less efficient glomerular filtration and, therefore, fail to eliminate substances that are potentially toxic to the body, and the accumulation of these substances in the blood is called uremia. Cardiovascular diseases are the main non-transmissible chronic diseases, being responsible for about 30% of the world mortality, and CKD is one of its main causes. Patients with CKD more often die from cardiovascular complications than from the disease itself, and these complications are closely related to thrombotic and bleeding disorders resulting from uremia. Through a narrative review, this study aimed to describe the mechanisms responsible for hemostasis disorders in CKD. Patients with CKD may have prolonged bleeding time due to platelet dysfunction, lower expression of glycoproteins GPIb and GPIIb-IIIa and also because of the occupation of glycoprotein sites by fibrinogen fractions, compromising primary hemostasis. Anemia also contributes to the pro-hemorrhagic state by altering blood rheology, decreasing the lifespan of erythrocytes, in addition to increasing the risk of bleeding in the gastrointestinal tract, which is very common in these patients. Prostacyclin may be increased in CKD, due to endothelial damage, compromising thromboxane synthesis. Drugs can also increase the risk of bleeding events, especially anticoagulant drugs, which in these patients have their effect exacerbated by not being properly excreted and having their pharmacokinetics altered. On the other hand, the uremic state also generates a prothrombotic environment, mainly through the oxidative stress caused by uremic toxins, which leads to endothelial dysfunction and several other consequences, such as increased levels of FVIII and von Willebrand Factor, hyperhomocysteinemia, increased expression of P-selectin and phosphatidylserine, in addition to dysregulation and impairment of the functioning of fibrinolysis, which may cause the formation of spontaneous thrombi. Therefore, CKD significantly affects the functioning of hemostasis and contributes to the high cardiovascular risk that patients afflicted by the disease have.

Keywords: Uremia, platelet dysfunction, oxidative stress, endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADP	Adenosina difosfato
AMPc	Adenina monofosfato cíclico
DRC	Doença renal crônica
EAS	Exame sumário de urina
FT	Fator tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
TFG	Taxa de filtração glomerular
t-PA	Plasminogênio tecidual
PAF	Fator de ativação de plaqueta (do inglês, <i>platelet activation factor</i>)
RAC	Relação albuminúria/creatinúria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	A HEMOSTASIA.....	9
1.2	A DOENÇA RENAL CRÔNICA	15
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVO GERAL.....	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4	METODOLOGIA.....	20
5	REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA	21
5.1	DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	21
5.1.1	Distúrbios hemorrágicos	21
5.1.1.1	<i>Disfunções Plaquetárias.....</i>	<i>21</i>
5.1.1.2	<i>Anemia.....</i>	<i>23</i>
5.1.1.3	<i>Metabolismo do ácido araquidônico e prostaglandinas</i>	<i>25</i>
5.1.1.4	<i>Medicamentos e terapia anticoagulante no tratamento da DRC.....</i>	<i>26</i>
5.1.1.5	<i>Outros fatores associados aos distúrbios hemorrágicos.....</i>	<i>27</i>
5.1.1.6	<i>Principais mecanismos hemorrágicos na DRC.....</i>	<i>27</i>
5.1.2	Distúrbios Trombóticos.....	28
5.1.2.1	<i>Estresse oxidativo e disfunção endotelial.....</i>	<i>28</i>
5.1.2.2	<i>Fator VIII, FvW e diálise.....</i>	<i>30</i>
5.1.2.3	<i>Função renal comprometida</i>	<i>32</i>
5.1.2.4	<i>Hiperhomocisteinemia.....</i>	<i>32</i>
5.1.2.5	<i>P-selectina</i>	<i>32</i>
5.1.2.6	<i>Comprometimento da fibrinólise.....</i>	<i>33</i>
5.1.2.7	<i>Outros fatores associados aos distúrbios trombóticos.....</i>	<i>33</i>
5.1.2.8	<i>Principais mecanismos pró-trombóticos na DRC.....</i>	<i>34</i>
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36

REFERÊNCIAS.....	38
-------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

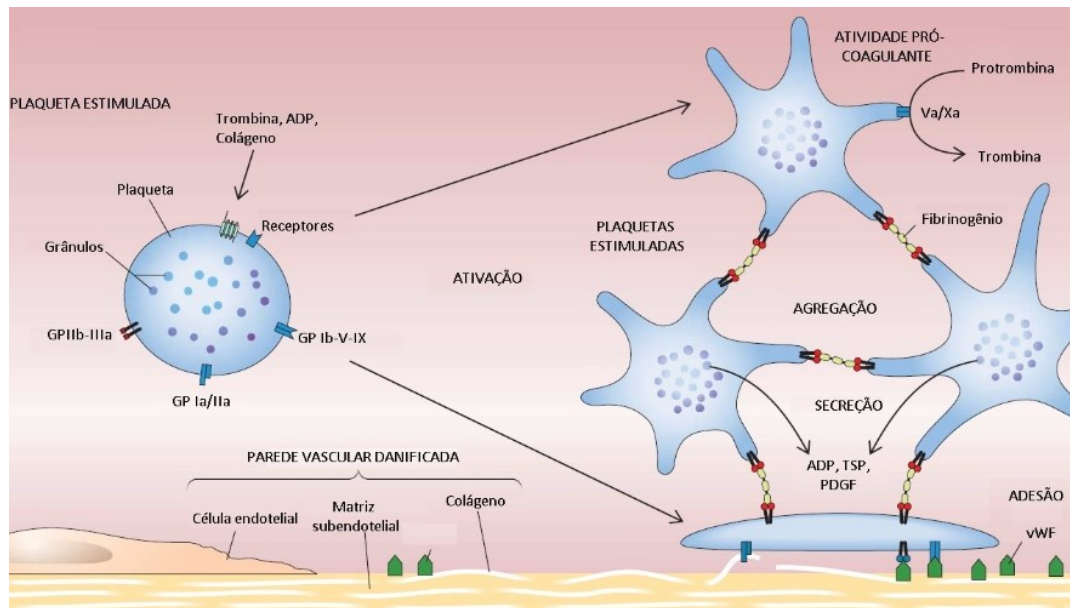
1.1 A HEMOSTASIA

A hemostasia é uma resposta fisiológica normal do organismo que é responsável por manter o sangue em seu estado fluido, evitando trombozes e hemorragias espontâneas. Para que ela ocorra adequadamente, é necessário um delicado equilíbrio entre os mecanismos pró-trombóticos e antitrombóticos. Diversas células e proteínas estão envolvidas na complexa atuação da hemostasia, sendo os principais: as células do endotélio vascular, as plaquetas, os fatores da coagulação e as proteínas da fibrinólise (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006; MACKIE; BULL, 1989). Didaticamente, a hemostasia pode ser dividida em primária, secundária e terciária. Os vasos sanguíneos e as plaquetas participam da hemostasia primária, a hemostasia secundária consiste na coagulação sanguínea, enquanto a fibrinólise constitui a hemostasia terciária (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

A parte vascular da hemostasia primária inclui interações complexas entre o endotélio vascular, as plaquetas e diversas proteínas de adesão. O endotélio vascular, que fisiologicamente libera substâncias antitrombóticas para manutenção da hemostasia e do fluxo sanguíneo, como o óxido nítrico e a prostaciclina, em casos de lesão é responsável pela liberação de substâncias pró-coagulantes e ativadoras de plaquetas, e também pela vasoconstrição no local, diminuindo o fluxo sanguíneo e a perda de sangue. Em consequência da lesão, ocorre também a exposição de substâncias trombogênicas presentes na camada subendotelial, envolvidas na adesão plaquetária (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

As plaquetas são o centro da hemostasia primária, responsáveis pela formação do tampão plaquetário que, em casos de microlesões, é suficiente para a manutenção da hemostasia. Diversas interações complexas com proteínas de adesão, como o fator de von Willebrand (FvW) circulante e o colágeno presente no subendotélio vascular, ativam as plaquetas, que se ligam ao FvW por meio de receptores, principalmente a glicoproteína Ib (GPIb), presentes na membrana plaquetária. A adesão das plaquetas ao endotélio causa a sua ativação e, como consequência, as plaquetas ativadas liberam substâncias contidas nos seus grânulos, como o tromboxano A₂ e o fator ativador de plaquetas, que recrutam e ativam outras plaquetas. As plaquetas irão se ligar umas às outras por meio da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) e do fibrinogênio (FI), o que é chamado de agregação plaquetária (Figura 1), para a formação do tampão de plaquetas (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

Figura 1 – Hemostasia primária



ADP – Adenosina difosfato; PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas; TSP – trombospondina; vWF – fator de von Willebrand. Fonte: LEUNG, 2012.

O FvW é uma glicoproteína multimérica e, como mencionado, atua como um mediador importante para a adesão plaquetária, adicionalmente, ele também é importante para a formação e estabilização de coágulos de fibrina. O FvW é sintetizado pelas células endoteliais e pelos megacariócitos, e pode circular livremente no plasma sanguíneo ou ser estocado nos corpos de Weibel-Palade dentro de células endoteliais (MACKIE; BULL, 1989). O FvW também é um importante estabilizador do fator VIII da cascata de coagulação (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006). Fisiologicamente, é necessário que haja ativação plaquetária e, consequente ativação do endotélio, para que o FvW seja secretado pelas células endoteliais na forma de um multímero de alto peso molecular e, após a sua secreção, ele é clivado por metaloproteinases em subunidades de menor peso molecular. Os multímeros de alto peso molecular são altamente reativos e, em situações patológicas podem levar à formação de trombos espontâneos (GRAGNANO *et al.*, 2017).

As plaquetas ativadas também liberam ou expõem substâncias que são capazes de iniciar a hemostasia secundária como, por exemplo, a fosfatidilserina, que é exposta na camada externa da membrana plaquetária (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006). Hall *et al.* (2011) descrevem que a hemostasia secundária se inicia após 15 a 20 segundos da ocorrência do

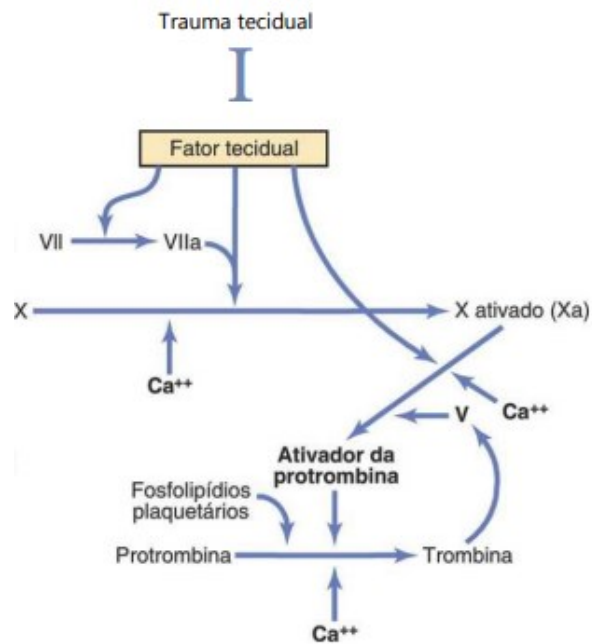
trauma vascular, sendo assim, a divisão da hemostasia em primária e secundária é apenas didática, pois ambas ocorrem simultaneamente.

A fase de coagulação, ou hemostasia secundária, é responsável pela formação e estabilização do coágulo de fibrina. Ela se dá pela ação dos fatores de coagulação, majoritariamente sintetizados no fígado, e que estão presentes na circulação sanguínea e nas plaquetas, exceto pelo fator tecidual (FT), presente no subendotélio. Em sua maioria, os fatores de coagulação circulam na forma de zimogênios, sua forma inativa, e são ativados de forma sequencial (“cascata”) quando necessários, por isso, o uso do termo cascata de coagulação (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

A cascata de coagulação é dividida didaticamente em três vias: intrínseca, extrínseca e comum. Porém, apesar de serem descritos como processos separados, Versteeg *et al.* (2013) descrevem que, em modelos atuais, a compreensão do processo de coagulação evoluiu e as três vias não atuam como componentes separados, mas sim, em alguns aspectos, interdependentes. Adicionalmente, também houve, nas últimas décadas, uma melhora na compreensão dos mecanismos de regulação da cascata de coagulação. Por meio de observações clínicas, entende-se que o controle da cascata de coagulação é celular, uma vez que são as células as responsáveis pela liberação de fatores pró- e anticoagulantes, e não os fatores de coagulação em si, como se acreditava até a década de 90 (MONROE; HOFFMAN, 2006).

O principal “gatilho” para o início da coagulação é a exposição do FT subendotelial que inicia a via extrínseca (Figura 2). Essa via recebe esse nome porque, ao contrário da via intrínseca, nem todos os fatores envolvidos nesta via já estão presentes na circulação sanguínea, sendo necessários fatores externos (teciduais) para a sua iniciação. O FT é exposto ao fator VII ativado (FVIIa) circulante, formando o complexo FT/FVIIa que, por sua vez, ativa o fator X (FXa), iniciando a via comum (MONROE; HOFFMAN, 2006).

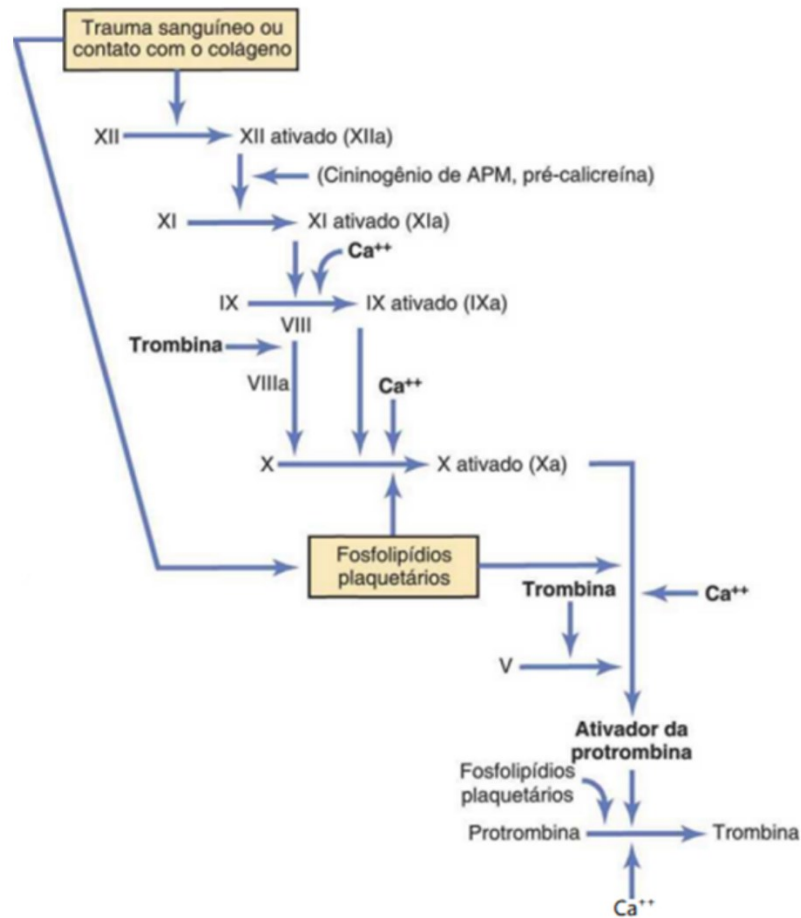
Figura 2 - Via extrínseca da coagulação



Fonte: HALL *et al.*, 2011.

A via intrínseca ocorre na superfície das plaquetas ativadas, pela exposição de cargas negativas ao sangue (MONROE; HOFFMAN, 2006). A exposição a cargas negativas induz a ativação do fator XII (FXIIa) e, subsequentemente, dos fatores XI (FXIa), IX (FIXa) e X (Figura 3), dando início, também, à via comum da coagulação (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

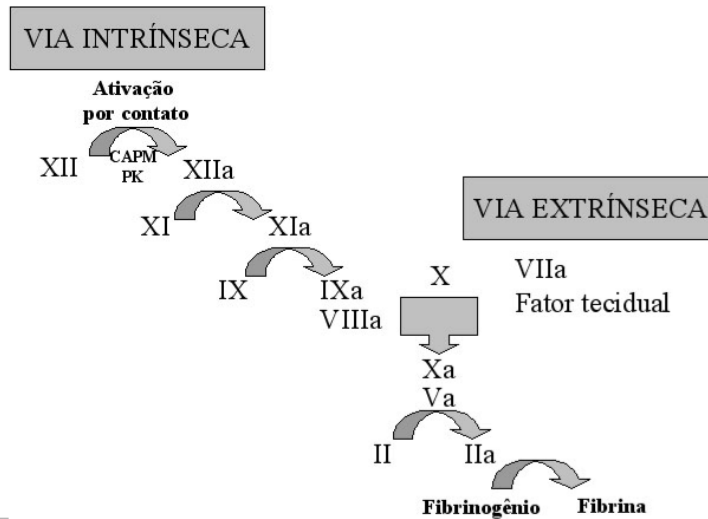
Figura 3 - Via intrínseca da coagulação



Fonte: HALL *et al.*, 2011.

Ambas as vias, intrínseca e extrínseca, ocorrem simultaneamente após a ruptura do vaso sanguíneo e convergem para a chamada via comum, iniciada pelo FXa que, juntamente com o FVa (complexo protrombínico), ativam a protrombina (FII) que se transforma em trombina (FIIa) (Figura 4). A trombina, por sua vez, cliva o fibrinogênio, convertendo-o em fibrina (FIa). Os filamentos de fibrina se polimerizarão formando uma “rede” de fibrina instável que será, por sua vez, estabilizada pela ação do fator XIII ativado (FXIIIa) (HALL *et al.*, 2011).

Figura 4 - Vias extrínseca, intrínseca e comum da coagulação

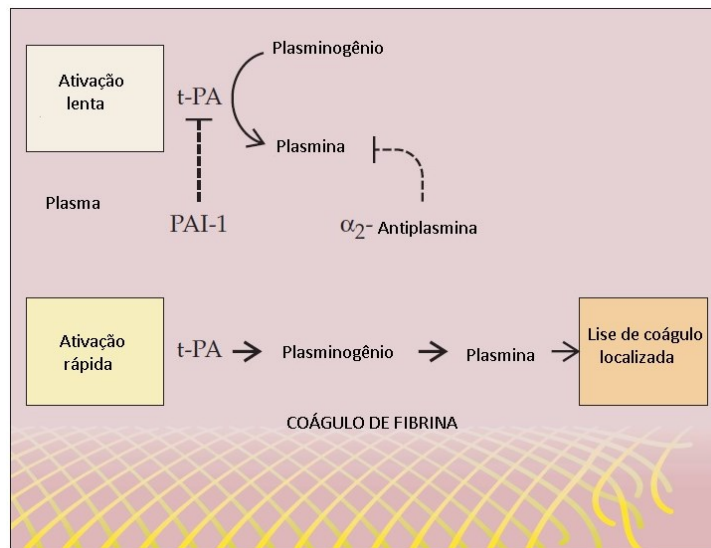


Esquema da cascata de coagulação, representando ambas as vias (intrínseca e extrínseca) da coagulação, que convergem na via comum, iniciada pela ativação do fator X (FXa). Fonte: FRANCO, 2001.

Necessita-se ressaltar que a quantidade de trombina produzida pela ativação da via extrínseca é pequena, mas suficiente para a ativação de um *feedback* plaquetário dos fatores XI e IX (FXI e FIX, respectivamente) na superfície das plaquetas, o que permitirá a produção de uma maior quantidade de trombina (MONROE; HOFFMAN, 2006). Portanto, a ativação da via intrínseca pela ação do FXIIa não apresenta um papel tão crucial na hemostasia secundária, porém a deficiência de ativação completa dessa via pode interferir na próxima etapa da coagulação, a fibrinólise, uma vez que o FXIIa é um importante regulador desta (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006).

A fibrinólise, ou hemostasia terciária, é o processo enzimático de remoção do coágulo de fibrina estável e sua ação é de extrema importância, pois impede o crescimento desordenado do trombo e o seu desprendimento da parede do endotélio, evitando, dessa forma, a oclusão de algum vaso. Assim como a cascata da coagulação, a fibrinólise é rigidamente controlada por diversos cofatores, inibidores e receptores. A plasmina é a enzima responsável por esta etapa e ela é gerada a partir da clivagem da sua forma inativa, o plasminogênio, pelas enzimas ativadoras de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) e do tipo uroquinase (uPA) que estão presentes na superfície do coágulo de fibrina (Figura 5). A degradação do coágulo gera resíduos, chamados produtos da degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF), que possuem ação quimiotática e imunomoduladora. A regulação da fibrinólise é feita por inibidores de plasmina e da enzima tPA (CHAPIN; HAJJAR, 2015).

Figura 5 – Fibrinólise



t-PA – plasminogênio tecidual; PAI-1 – inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1. Fonte: LEUNG, 2012.

1.2 A DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é uma consequência de danos estruturais e funcionais irreversíveis aos rins. Ela afeta uma parcela considerável da população e o número de indivíduos diagnosticados com DRC vem crescendo substancialmente, cerca de 8% a cada ano, o que é preocupante, considerando sua alta taxa de morbidade e mortalidade. Além disso, a DRC também é associada a um tratamento oneroso e à diminuição da qualidade de vida, tornando-se assim uma grande preocupação para a saúde pública (RADHAKRISHNAN *et al.*, 2014).

Os índices de prevalência e incidência da DRC variam muito em relação às diferentes etnias e fatores determinantes sociais de saúde, porém sabe-se que os números vêm aumentando drasticamente, constituindo uma epidemia global (WEBSTER *et al.*, 2017). Países de alta e média renda apresentam boa parte dos casos de DRC, principalmente associados à diabetes. Apesar disso, populações menos favorecidas economicamente também são afetadas por essa doença, porém, como resultado da desigualdade social, elas possuem acesso dificultado ao tratamento e maior chance de progressão da doença. Destaca-se que a diabetes e a hipertensão são as principais causas da DRC, pois são doenças crônicas e silenciosas que têm uma prevalência elevada (WEBSTER *et al.*, 2017).

Inicialmente, a DRC é uma condição “silenciosa” e assintomática que, se não diagnosticada precocemente, pode evoluir rapidamente para estágios avançados

(PROVENZANO *et al.*, 2019). Portanto, o diagnóstico precoce é de suma importância para o prognóstico do paciente e as intervenções terapêuticas podem retardar a progressão da doença, além de ser economicamente vantajoso (WEBSTER *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico da doença renal, as diretrizes brasileiras utilizam-se dos valores de taxa de filtração glomerular (TFG), do exame sumário de urina (EAS) e de exame de imagem, como a ultrassonografia. Conforme a TFG, os pacientes podem ser classificados em seis estágios funcionais (I, II, IIIA, IIIB, IV e V), sendo I o mais brando e V o mais avançado (Tabela 1), que permitem a organização do manejo clínico conforme a gravidade da doença (BRASIL, 2014).

Tabela 1 - Estágios da doença renal crônica de acordo com o valor de TFG.

Estágios	TFG (mL/min/1.73m²)	Classificação
I	>90	Normal ou elevada
II	60-89	Levemente diminuída
III A	45-59	Leve a moderadamente diminuída
III B	30-44	Moderada a severamente diminuída
IV	15-29	Severamente diminuída
V	<15	Falência renal

TFG - Valor de taxa de filtração glomerular. Adaptado de: AMMIRATI, 2020.

O EAS é utilizado para avaliar alterações no parênquima renal, mas também são realizados testes bioquímicos para diagnóstico, como a detecção de albuminúria (presença de albumina na urina), corrigida pela relação entre albuminúria e creatinúria (RAC), o que permite classificar os pacientes em três categorias, conforme a Tabela 2 (BRASIL, 2014).

Tabela 2 – Classificação dos pacientes com DRC segundo a RAC

Categoria	RAC (mg/g)
Normal	<30
Microalbuminúria	30-300
Macroalbuminúria	>300

DRC – Doença renal crônica; RAC – Relação entre albuminúria e creatinúria. Fonte: BRASIL, 2014.

O exame de imagem é indicado como adjuvante no diagnóstico em pacientes com histórico de DRC familiar, de infecção urinária de repetição ou de doenças urológicas (BRASIL, 2014).

O estágio final da DRC se caracteriza pela deterioração dos néfrons, que são as unidades funcionais dos rins, a ponto de que a perda da função renal exija a necessidade de diálise ou de transplante renal (HALL *et al.*, 2011). Destaca-se que, pacientes a partir do estágio V, mesmo que não em diálise, devem ser encaminhados para serviços especializados de transplante (BRASIL, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 30% das mortes em todo o mundo, e a DRC está incluída entre os principais causadores de eventos cardiovasculares (BRASIL, 2014). Muitas vezes, o risco cardiovascular aumentado na DRC está associado à aterosclerose, todavia, existem diversos outros mecanismos hemostáticos que podem ser responsáveis pelo alto risco cardiovascular e que podem ser mais amplamente estudados.

A complexa alteração hemostática causada pela DRC pode ser campo de estudo de novos alvos terapêuticos para a prevenção de eventos cardiovasculares, sendo que os tratamentos medicamentosos hoje utilizados em pacientes com DRC são, por exemplo, para o controle da pressão arterial e da concentração de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que são fatores de risco modificáveis, e ajudam a diminuir o risco cardiovascular, mas não o erradicam (PROVENZANO *et al*, 2019).

Diante dos fatos citados, há a necessidade de trazer atenção ao assunto, já que a prevalência da DRC vem crescendo muito nos últimos anos, com estimativa de aumento futuro, e, com isso, a mortalidade também cresce e a redução do risco cardiovascular nesses pacientes é trivial para o controle da doença e para um melhor prognóstico. O impacto social da DRC é elevado devido ao alto custo de tratamento e da necessidade de recursos alocados para o manejo da doença, o que enfatiza a carência de um melhor entendimento do assunto por conta dos profissionais de saúde. Há pouca ou nula literatura sobre este tema em português e esta revisão poderá servir de base de dados para consultas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre os distúrbios da hemostasia ocasionados pela doença renal crônica (DRC) que estão relacionados com o alto risco cardiovascular apresentado pelos pacientes portadores dessa doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os mecanismos fisiopatológicos pelos quais os pacientes portadores de DRC apresentam distúrbios hemorrágicos;
- Descrever os distúrbios trombóticos encontrados nos pacientes portadores de DRC;
- Relacionar os distúrbios da hemostasia, tanto trombóticos quanto hemorrágicos, descritos nos pacientes portadores de DRC, com o risco cardiovascular que apresentam.

4 METODOLOGIA

A metodologia aplicada no presente estudo é a revisão narrativa descritiva da literatura, que se trata de uma forma de pesquisa baseada em bibliografias e meios eletrônicos de pesquisa para a fundamentação teórica, com uma análise crítica baseada no ponto de vista do autor (ROTHER, 2017).

A pesquisa não visa esgotar a literatura sobre o assunto e não apresenta critérios e protocolos rígidos para a revisão. O estudo é voltado para a fundamentação teórica acerca da temática e pode apresentar viés de seleção das fontes de literatura (CORDEIRO *et al.*, 2007).

As bases de dados que foram utilizadas para a revisão da literatura foram as plataformas *online* Pubmed, Scopus, Science Direct e SciELO. Os principais descritores de saúde utilizados na pesquisa foram os termos “*chronic kidney disease*”, “*hemostasis*”, “*uremia*”, “*bleeding disorders*”, “*thrombotic disorders*”, “*platelet dysfunction*” e “*uremic toxins*”.

5 REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

5.1 DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Portadores de DRC apresentam uma filtração glomerular menos eficiente e, por isso, deixam de eliminar substâncias que são potencialmente tóxicas ao organismo e que, em pacientes saudáveis, seriam filtradas sem maiores problemas. O acúmulo dessas substâncias no sangue é chamado de uremia, termo que já foi utilizado para definir a insuficiência renal, mas que hoje se sabe que é uma consequência da doença renal e da retenção dessas substâncias (MEYER; HOSTETTER, 2007).

O estado urêmico dificulta a manutenção da hemostasia por conta do estresse gerado no organismo pela retenção de substâncias tóxicas que levam a um estado inflamatório crônico de baixo grau (GLORIEUX *et al.*, 2009).

Pacientes urêmicos possuem diversos fatores contribuindo para a disfunção da hemostasia, incluindo falhas no funcionamento da hemostasia primária como adesão, secreção e agregação plaquetária, além de um risco elevado de formação de trombos espontâneos (SOHAL *et al.*, 2006; HUANG *et al.*, 2017).

5.1.1 Distúrbios hemorrágicos

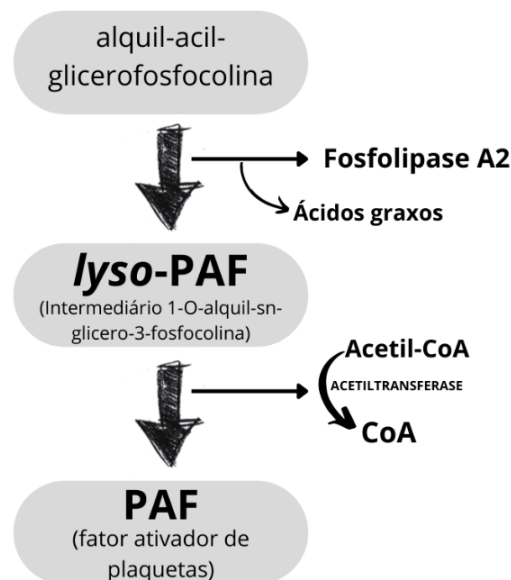
5.1.1.1 *Disfunções Plaquetárias*

As plaquetas possuem grande importância no funcionamento da hemostasia e, dentre as disfunções hemostáticas causadas pela uremia, encontra-se a disfunção plaquetária, que envolve diversos fatores (GLORIEUX *et al.*, 2009). Em pacientes portadores de DRC, comumente a contagem de plaquetas não se altera ou pode estar ligeiramente reduzida, mas o fator principal para o risco de sangramento nessa condição é um defeito qualitativo ou funcional, principalmente pela ação de compostos fenólicos e pela alta creatinina sérica (PAVORD; MYERS, 2011).

Wratten *et al.* (1999) descrevem que um dos fatores que podem contribuir para a disfunção plaquetária é a inibição da síntese do fator ativador de plaquetas (PAF), sendo que o PAF é produzido pelos leucócitos e a uremia também pode afetar a função destes. A principal via de produção do PAF se dá pela ativação da fosfolipase A2 leucocitária, que lisa resíduos

de lipídios em um intermediário, denominado *1-O-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine* (*lyso-PAF*), e em ácidos graxos livres. Em seguida, o *lyso-PAF* é acetilado por uma acetiltransferase e convertido em PAF (Figura 6). Os ensaios realizados *in vitro* por Wratten *et al.* mostraram que o ultrafiltrado urêmico possui diversas substâncias que são capazes de inibir a síntese de PAF, em geral moléculas hidrofóbicas, principalmente pela inibição da acetiltransferase que converte *lyso-PAF* em PAF, já que adicionando moléculas doadoras de grupos acetil, o PAF foi produzido normalmente.

Figura 6 – Esquema representativo da síntese do fator ativador de plaquetas (PAF)



Fonte: a autora

Em um estudo de análise da expressão de glicoproteínas na superfície das plaquetas, Moal *et al.* (2003) mostraram que o tempo de sangramento prolongado em pacientes portadores de DRC pode ser devido à menor expressão das glicoproteínas GPIb, uma condição que é agravada com o avanço da doença. Este estudo também sugere que as plaquetas urêmicas não são ativadas normalmente sob estímulo e que essa condição não se reverte após tratamento dialítico, comprometendo a funcionalidade das plaquetas irreversivelmente.

Além da GPIb, a GPIIb-IIIa também apresenta alterações de função em portadores de DRC. Como descrito anteriormente, a ligação do fibrinogênio aos receptores GPIIb-IIIa é parte importante da agregação plaquetária. O plasma urêmico apresenta maior concentração

de peptídeos conhecidos como frações de fibrinogênio e acredita-se que isso ocorre pelo aumento da atividade fibrinolítica (NAKAMURA *et al.*, 1992). Esses fragmentos são capazes de ligar-se aos receptores GPIIb-IIIa das plaquetas, de forma que inibem a sua ligação com o fibrinogênio íntegro e, conseqüentemente, inibem a agregação plaquetária (THEKKEDATH *et al.*, 2006).

A expressão das glicoproteínas GPIIb-IIIa também está diminuída na uremia. O receptor GPIIb-IIIa, quando ativado, muda de conformação para ligar-se ao fibrinogênio, e a ativação do receptor também está diminuída nos casos de uremia. Esse fato, juntamente com o efeito de diminuição da agregação causado pelos fragmentos de fibrinogênio, causa uma hipofunção da hemostasia primária nos pacientes urêmicos (KOZEK-LANGENECKER *et al.*, 1999).

Adicionalmente, evidências mostram que as plaquetas urêmicas apresentam alterações bioquímicas em seus grânulos alfa, resultando em menores concentrações de agonistas, principalmente de adenosina difosfato (ADP) e serotonina, que são moléculas importantes para a agregação plaquetária (EKNOYAN *et al.*, 1981; LUTZ *et al.*, 2013). Pacientes urêmicos apresentam maiores concentrações de óxido nítrico (REMUZZI *et al.*, 1990) e prostaciclina no plasma, e o aumento das duas substâncias em conjunto podem inibir a ativação das plaquetas, por meio do aumento dos nucleotídeos guanina monofosfato cíclico (GMPc) e adenina monofosfato cíclico (AMPc) (MELLION *et al.*, 1981; SMITH, 2009). Além disso, o óxido nítrico é um potente vasodilatador e o relaxamento da musculatura vascular limita a interação das plaquetas com o endotélio (PAVORD; MYERS, 2011).

5.1.1.2 Anemia

A anemia é uma condição comum em pacientes portadores de DRC, especialmente em pacientes com TFG menor que 30-40 mL/min, e isso se deve principalmente à deficiência da produção do hormônio eritropoietina, que é produzido pelos fibroblastos renais e, conforme a doença e o dano renal avançam, menor é a produção desse hormônio (BERNS, 2015). A eritropoietina estimula a eritropoiese indiretamente, pela indução da maturação dos eritrócitos e a diminuição da sinalização de apoptose dessas células (KOURY; BONDURANT, 1990).

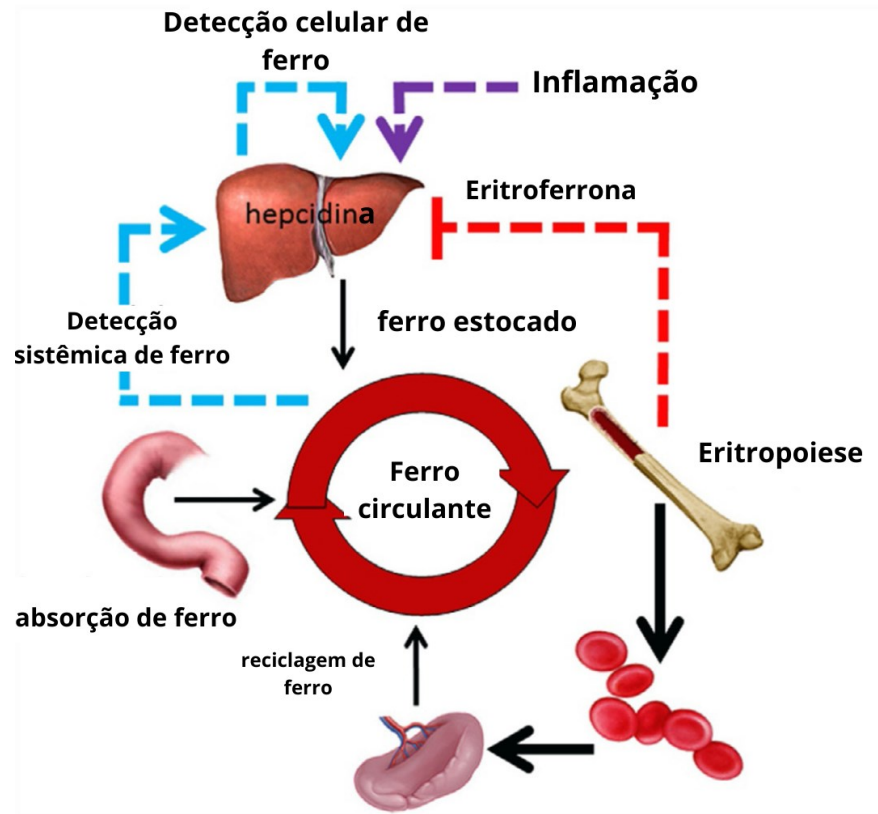
A anemia causa um distúrbio da reologia sanguínea em que o fluxo laminar dos eritrócitos se altera com a diminuição do hematócrito. Nessas condições, as plaquetas

circulam mais afastadas da parede do endotélio, o que prejudica a interação das plaquetas com a parede dos vasos, dificultando a adesão/ativação plaquetária e, portanto, o estancamento do sangue. O tratamento com reposição da eritropoietina, juntamente com o balanço do ferro adequado, pode reestabelecer o hematócrito e, conseqüentemente, o fluxo das células e a marginação das plaquetas. Porém, a normalização do hematócrito não é imediata e o tratamento leva semanas para alcançar o efeito desejado (PAVORD; MYERS, 2011). Além disso, o tratamento não é eficaz para todos os pacientes e o uso de altas doses de estimulantes de eritropoietina na tentativa de reestabelecer a maturação eritrocitária também está relacionada com o aumento do risco cardiovascular (BABITT; LIN, 2010).

Além da diminuição da produção de eritropoietina causada pelo dano à estrutura renal, outro mecanismo que contribui para a anemia na DRC é a modulação negativa do estímulo para síntese de eritropoietina pelas toxinas urêmicas. O indoxil sulfato, uma das toxinas urêmicas mais estudadas por não ser filtrada pela hemodiálise, é capaz de suprimir a transcrição do gene da eritropoietina de forma dependente do fator induzido por hipóxia. Isso acarreta em uma dessensibilização dos sensores de oxigenação sanguínea e assim a resposta à hipóxia é diminuída. A diminuição gradativa de eritrócitos não é percebida, não havendo estímulo para compensação pela produção de eritropoietina (CHIANG *et al.*, 2011).

A inflamação crônica causada pela DRC também contribui para ocorrência da anemia por meio do desequilíbrio da homeostasia do ferro causado pelo aumento da hepcidina. A hepcidina é um peptídeo que regula a disponibilidade do ferro para a eritropoiese por meio da sua ligação com os canais de ferro, chamados de ferroportina, induzindo a internalização das moléculas de ferro nos hepatócitos, prevenindo a toxicidade aos órgãos causada pelo excesso de ferro (Figura 7). Os estímulos gerados pela inflamação aumentam a produção de hepcidina e, assim, tornam o estoque de ferro indisponível para uso. Esse mecanismo é popularmente conhecido como “sequestro” do ferro e caracteriza a anemia de doença crônica por uma deficiência funcional e não quantitativa de ferro (BERNS, 2015).

Figura 7 – Hepsidina e o metabolismo do ferro



Fonte: GINZBURG, 2009. Traduzido pela autora.

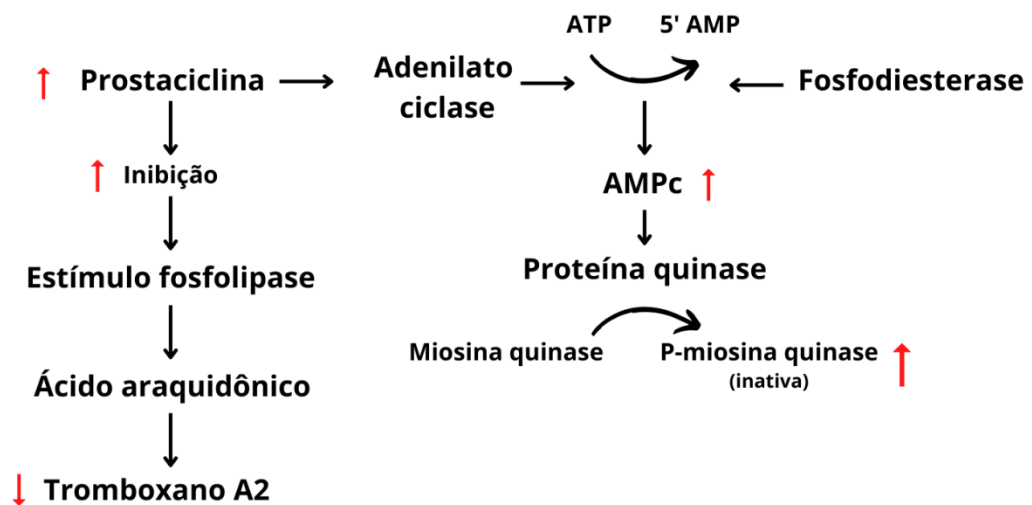
Outra causa de anemia na DRC é a diminuição do tempo de vida dos eritrócitos, que pode ser devido a diversos fatores como eritrofagocitose, aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos, perda da capacidade de deformação dos eritrócitos, deficiência de carnitina, entre outros (BERNS, 2015). A perda de sangue por sangramentos no trato gastrointestinal apresenta alta prevalência na DRC e também se agrava com o avanço da doença, podendo contribuir para a deficiência de ferro nesses pacientes (BINI *et al.*, 2006).

5.1.1.3 Metabolismo do ácido araquidônico e prostaglandinas

As prostaglandinas têm influência sobre o funcionamento da hemostasia primária e podem induzir ou inibir a agregação plaquetária. A prostaciclina, sintetizada pelo endotélio, é capaz de reduzir em até 50% a agregação plaquetária por meio da ativação da enzima adenilato ciclase que, por sua vez, gera o aumento da concentração intraplaquetária de AMPc. Esse aumento leva a uma maior fosforilação da miosina quinase que, na sua forma

fosforilada, apresenta menor afinidade pelo cálcio e não é capaz de se contrair. A prostaciclina também pode inibir a ação da fosfolipase e, conseqüentemente, diminuir a síntese de prostaglandinas nas plaquetas (SMITH, 2009). Smith e Dunn (1981) mostram que pacientes em estado avançado de doença renal possuem produção de tromboxano deficiente, o que pode ser relacionado à maior concentração plasmática de prostaciclina e seu efeito inibitório, que pode ser consequência do dano endotelial (Figura 8) (REMUZZI *et al.*, 1979).

Figura 8 – Inibição da agregação plaquetária pelo AMP cíclico



Fonte: SMITH, 2009. Traduzido e adaptado pela autora

5.1.1.4 Medicamentos e terapia anticoagulante no tratamento da DRC

Alguns medicamentos podem interferir na função das plaquetas como antibióticos, anti-inflamatórios e antiagregantes. Um exemplo é o ácido acetilsalicílico (AAS), um anti-inflamatório não esteroide, que possui como alvo a enzima ciclooxigenase e mecanismo de ação a inibição da mesma. O AAS é muito utilizado por pacientes dialíticos para prevenção de eventos trombóticos, já que apresenta um efeito antiagregante por inibir a ciclooxigenase plaquetária. Porém, como efeito adverso, esse fármaco aumenta o tempo de sangramento e esse efeito é ainda mais acentuado na DRC. Gaspari *et al.* (1987) sugerem que, na uremia, o ácido acetilsalicílico possui uma diferente farmacocinética, com um maior volume de distribuição e maior depuração corpórea total, menor área sob a curva, além de uma grande diminuição de ligação a proteínas plasmáticas quando comparados a indivíduos não urêmicos, o que aumenta a quantidade de fármaco livre no plasma. Assim, o ácido acetilsalicílico pode

ter seu efeito exacerbado em portadores de DRC. Adicionalmente à alteração da sua farmacocinética e como essa afeta a hemostasia primária, sabe-se que outros mecanismos, além da inibição da ciclooxigenase, e não inteiramente compreendidos, fazem com que o ácido acetilsalicílico afete a hemostasia dos portadores de DRC.

Pacientes em estágio final/terminal de DRC comumente fazem uso de anticoagulantes devido a hemodiálise e ao seu alto risco de derrames e embolia. O uso desses medicamentos apresenta um maior risco de efeitos adversos nesses pacientes, já que apresentam uma eliminação renal mais lenta, prolongando o tempo de meia vida dos fármacos. Porém, mesmo considerando isso, o risco-benefício é mais favorável para o uso dos anticoagulantes e, por isso, eles devem ser utilizados fazendo um ajuste rigoroso da dose para reduzir os efeitos adversos, considerando que o risco de eventos cardiovasculares trombóticos superam os riscos dos efeitos adversos do uso dos medicamentos (MAVRAKANAS; CHARYTAN; WINKELMAYER, 2020).

5.1.1.5 *Outros fatores associados aos distúrbios hemorrágicos*

Os rins exercem o papel de regular a homeostase dos minerais, principalmente cálcio e fósforo. Sendo assim, o dano aos rins compromete essa homeostase, ocasionando um estímulo exacerbado para a síntese do hormônio da paratireoide, que se eleva drasticamente na DRC, caracterizando o hiperparatireoidismo. O hiperparatireoidismo secundário à DRC é encontrado em diversos pacientes, principalmente em estágios mais avançados da doença. (RODRÍGUEZ-ORTIZ *et al.*, 2020). O hiperparatireoidismo é relacionado como a causa do aumento de cálcio intracelular encontrado nas plaquetas urêmicas, o que pode ou não ter relação com um defeito de agregação das plaquetas, porém os dados encontrados na literatura ainda são controversos (RAINE *et al.*, 1993; MOOSA *et al.*, 2008).

5.1.1.6 *Principais mecanismos hemorrágicos na DRC*

Na Tabela 3, foram compilados os principais mecanismos encontrados que causam risco de eventos hemorrágicos na DRC e descritos nos tópicos anteriores (5.1.1.1 a 5.1.1.5).

Tabela 3 - Principais mecanismos relacionados ao aumento do risco de eventos hemorrágicos na doença renal crônica (DRC)

FATOR	MECANISMOS PRÓ-HEMORRÁGICOS
Disfunção plaquetária	<p>↓ [] de fator ativador de plaquetas¹</p> <p>Ocupação dos receptores GPIIb-IIIa por fragmentos de fibrinogênio²</p> <p>↓ Expressão de GPIb e GPIIb-IIIa³</p> <p>↓ [] de ADP e serotonina nas plaquetas^{4,5}</p> <p>Inibição das plaquetas por ↑ da [] de óxido nítrico⁶</p>
Anemia de doença crônica	<p>↑ Hepsidina e sequestro do ferro⁷</p> <p>Alteração da reologia sanguínea⁸</p> <p>Sangramentos no trato gastrointestinal⁹</p> <p>↓ Resposta à hipóxia¹⁰</p>
Prostaglandinas	<p>↑ [] de prostaciclina e inibição da agregação plaquetária¹¹</p> <p>↓ Síntese de tromboxanos^{12,13}</p>
Medicamentos	<p>↓ Excreção de medicamentos anticoagulantes, potencializando o seu efeito¹⁴</p> <p>↓ Ligação a proteínas plasmáticas¹⁴</p> <p>Alteração da farmacocinética¹⁵</p>

[] – concentração; ADP – adenosina difosfato. Fontes:¹WRATTEN *et al.* (1999); ²THEKKEDATH *et al.* (2006); ³MOAL *et al.* (2003) e KOZEK-LANGENECKER *et al.* (1999); ⁴EKNOYAN *et al.* (1981); ⁵LUTZ *et al.* (2013); ⁶REMUZZI *et al.* (1990); ⁷BERNS (2015); ⁸PAVORD; MYERS (2011); ⁹BINI *et al.* (2006); ¹⁰CHIANG *et al.* (2011); ¹¹SMITH (2009); ¹²SMITH E DUNN (1981); ¹³REMUZZI *et al.* (1979); ¹⁴GASPARI *et al.* (1987); ¹⁵MAVRAKANAS; CHARYTAN; WINKELMAYER (2020).

5.1.2 Distúrbios Trombóticos

5.1.2.1 Estresse oxidativo e disfunção endotelial

O endotélio, por meio de diversos mecanismos, faz parte da regulação do funcionamento da hemostasia. A exposição do endotélio às toxinas urêmicas e o estresse oxidativo gerado pelas substâncias reativas causam danos e alteram o comportamento das células endoteliais e da matriz extracelular. O dano endotelial na uremia, como citado

anteriormente, pode elevar a produção de prostaciclina pelo endotélio, contribuindo para distúrbios hemorrágicos. Porém, além disso, o dano endotelial contribui para um estado pró-trombótico e também para um maior risco de aterosclerose e suas complicações, que culminam na alta taxa de mortalidade desses pacientes (CUNHA *et al.*, 2020; DIAZ-RICART *et al.*, 2020).

Diaz-Ricart *et al.* (2020) descrevem que as células endoteliais sob estresse oxidativo expressam maiores quantidades de FvW, FT e trombospondina no meio extracelular. O FT, iniciador da via extrínseca da coagulação, apresenta maior expressão e atividade na uremia, juntamente com maior relação entre sua concentração e a do seu inibidor, aumentando as chances da ativação indevida da cascata de coagulação (KAMIŃSKI *et al.*, 2017).

O FvW e a trombospondina são importantes marcadores de disfunção endotelial e, em pacientes urêmicos, tendem a ser encontrados em concentrações elevadas no sangue, sendo que, independentemente de outros fatores, o FvW elevado isoladamente já é indicador de risco cardiovascular aumentado (KAMIŃSKI *et al.*, 2017). Mesmo em pacientes nos estágios iniciais de comprometimento renal, ou seja, na fase mais “silenciosa” da doença, já é possível encontrar um aumento da concentração do FvW e, portanto, o risco de eventos cardiovasculares já existe (LANDRAY *et al.*, 2004).

O endotélio ativado também externaliza a fosfatidilserina, um fosfolípido que naturalmente se encontra na membrana interna das células endoteliais. A fosfatidilserina exposta à circulação promove um sítio de ligação para os fatores Va e Xa, catalisando a cascata de coagulação e a formação de trombina e fibrina (Figura 9) (VANCE; STEENBERGEN, 2005; GAO *et al.*, 2015).

Figura 9 – Exposição de fosfatidilserina e ativação da coagulação

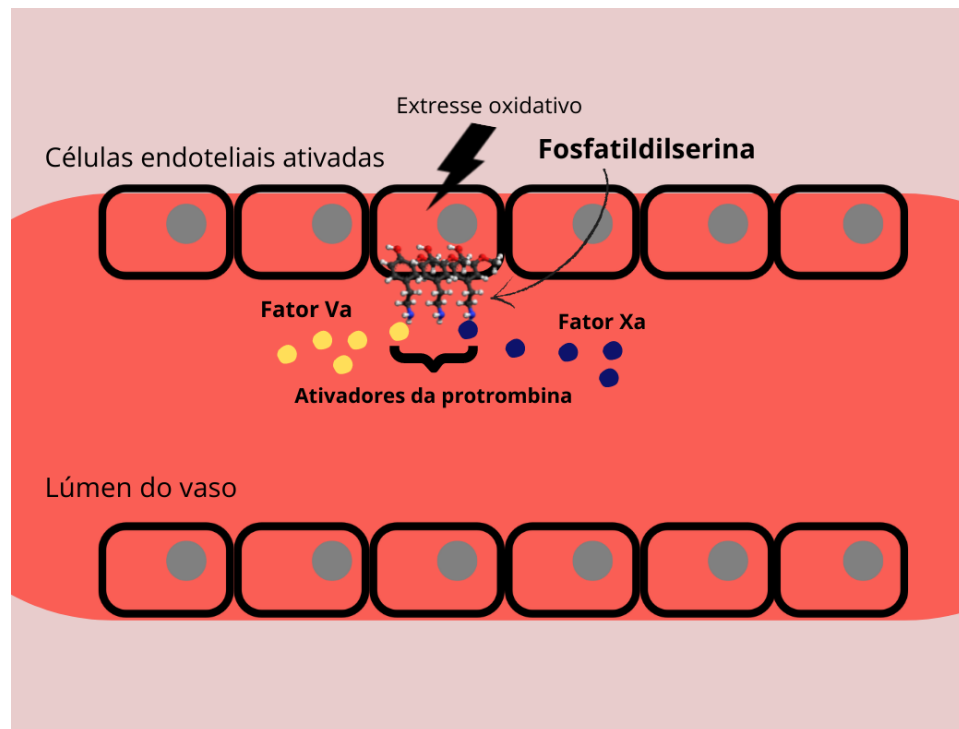


Ilustração representativa da exposição da fosfatidilserina ao lúmen, gerando sítios de ligação para fatores da coagulação. Fonte: a autora.

A inflamação crônica de baixo grau existente na DRC também se deve, em grande parte, ao estresse oxidativo e ambos são inter-relacionados, já que a inflamação gera espécies reativas de oxigênio, levando a um ciclo vicioso. O estresse oxidativo é capaz de ativar vias de sinalização da transcrição de genes pró-inflamatórios, aumentando, por exemplo, a expressão de citocinas (DUNI *et al.*, 2017). A inflamação sistêmica, decorrente do estresse oxidativo, favorece a ativação da coagulação, colaborando para o estado pró-trombótico na uremia (MEZZANO *et al.*, 2001).

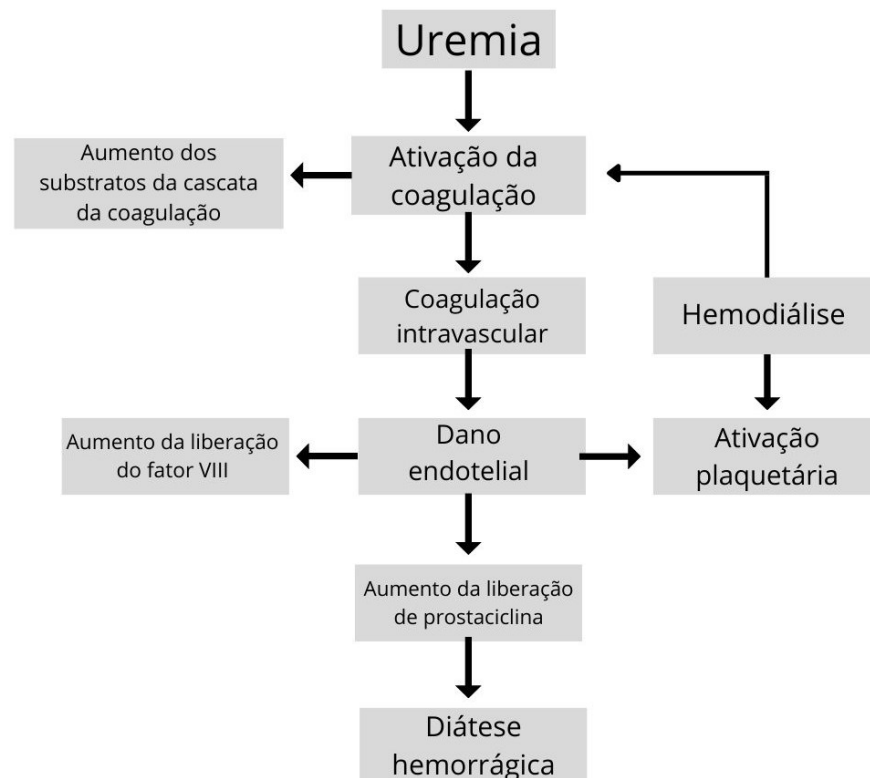
5.1.2.2 Fator VIII, FvW e diálise

Fisiologicamente, é necessário que haja ativação plaquetária e consequente ativação do endotélio para que o FvW seja secretado pelas células endoteliais na forma de um multímero de alto peso molecular. Após a sua secreção, o FvW é clivado por metaloproteinases em subunidades de menor peso molecular. Os multímeros de alto peso molecular são altamente reativos e, em situações de doença, podem ser liberados exacerbadamente e ligarem-se de forma espontânea às plaquetas não ativadas, podendo causar

agregação plaquetária e trombozes indevidas (GRAGNANO *et al.*, 2017). Um dos motivos pelos quais o FvW se encontra mais reativo na DRC é porque na uremia ocorre a diminuição da atividade de uma enzima proteolítica responsável por clivar os multímeros de alto peso molecular do FvW, a ADAMTS-13. Assim, acumulam-se os multímeros na corrente sanguínea, que podem levar à formação de trombos espontâneos (PAVLOU *et al.*, 2021).

A DRC é associada a um maior risco de trombose venosa e evidências encontradas por Ocak *et al.* (2014) sugerem que o FvW e o FVIII aumentados são responsáveis por essa associação. Um dos fatores associados a esse aumento é a hemodiálise, que é a principal terapia substitutiva utilizada no controle de DRC, e que pode aumentar ainda mais as concentrações circulantes de FVIII e FvW, elevando o risco de eventos trombóticos. Há uma relação entre o aumento das concentrações circulantes de FVIII pós-diálise e a gravidade do dano endotelial, sugerindo que a hemodiálise possa ter um impacto negativo na integridade do endotélio (Figura 10) (BONEU *et al.*, 1975; PAVLOU *et al.*, 2021).

Figura 10 – Uremia e hemostasia



Representação esquemática do impacto da uremia na hemostasia. Fonte: TURNEY *et al.* (1981), traduzido e adaptado pela autora.

5.1.2.3 *Função renal comprometida*

Com o avanço da doença renal, a TFG tende a diminuir, dificultando cada vez mais a excreção das substâncias tóxicas e, juntamente com isso, outras substâncias não tóxicas também deixam de ser excretadas. A diminuição dessa excreção compromete a regulação de diversos mecanismos, como a hemostasia. Um exemplo são alguns dos fatores pró-coagulantes como, por exemplo, FVIII, dímero-D, fibrinogênio e FvW, que não são excretados devidamente e terminam por acumular-se na circulação sanguínea, contribuindo para o estado pró-trombótico (HUANG *et al.*, 2017; SHLIPAK *et al.*, 2003).

5.1.2.4 *Hiperhomocisteinemia*

A homocisteína é um aminoácido sulfurado formado durante o metabolismo da metionina, que é um aminoácido essencial. Considerando que o metabolismo da homocisteína ocorre principalmente nos rins, o comprometimento da função renal também compromete o metabolismo da homocisteína e, assim, pacientes com DRC apresentam maiores concentrações séricas da homocisteína. A homocisteína também é associada a hipertensão, que é um fator de risco importante para a DRC, porém Shankar *et al.* (2008) mostram que a hiperhomocisteinemia pode estar presente mesmo em pacientes com DRC e sem hipertensão associada.

A hiperhomocisteinemia está associada à diminuição da TFG e ao risco cardiovascular. O acúmulo da homocisteína causa danos vasculares por promover a formação de espécies reativas de oxigênio, comprometendo a função dos glomérulos renais e contribuindo para a disfunção endotelial (XIE *et al.*, 2015).

5.1.2.5 *P-selectina*

A P-selectina é uma molécula que está envolvida na interação dos leucócitos e das plaquetas com o endotélio, e que pode ser expressa de forma elevada na doença renal (PAVLOU *et al.*, 2021). A expressão da P-selectina na superfície das células indica ativação plaquetária e, quando elevada, pode contribuir para a trombose promovendo a agregação plaquetária e favorecendo a incorporação de leucócitos na formação dos trombos, o que pode ocasionar na formação de grandes trombos (MERTEN; THIAGARAJAN, 2000).

A hemodiálise é outro fator que contribui para a maior expressão de P-selectina, por conseguinte contribui para o risco de trombozes por ativação indevida das plaquetas (MORGAN *et al.*, 1996; WALTER-CRONECK *et al.*, 1997).

5.1.2.6 *Comprometimento da fibrinólise*

Pacientes não dialíticos apresentam aumento nas concentrações plasmáticas de FVIII, o que sugere que haja um desequilíbrio entre a regulação da coagulação e da fibrinólise, com maior tendência à trombose (TURNEY *et al.*, 1981). Um dos fatores que contribui para o estado pró-trombótico é a diminuição da anticoagulação natural. Em pacientes urêmicos com proteinúria acentuada, ocorre uma deficiência da antitrombina devido ao excesso de excreção urinária dessa proteína (KAUFFMANN *et al.*, 1978).

De forma contrária, outros estudos mostram que a fibrinólise é aumentada na DRC, sugerido pelas concentrações aumentados de t-PA e dímero-D no plasma desses pacientes (KAMIŃSKI *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2017).

Como na uremia as concentrações séricas de fibrinogênio são anormais, a regulação do seu metabolismo também encontra-se alterada. Pavlou *et al.* (2021) descrevem que tanto a hipo- quanto a hiperfibrinogenemia apresentam um perfil pró-trombótico, pois o primeiro está relacionado ao aumento da atividade fibrinolítica e das concentrações séricas de dímero-D de uma forma patológica, enquanto o segundo está associado ao estado pró-inflamatório urêmico, o que favorece a trombose.

5.1.2.7 *Outros fatores associados aos distúrbios trombóticos*

A albuminúria é um dos parâmetros utilizados para o estadiamento e acompanhamento da DRC, principalmente nos estágios iniciais, enquanto a TFG é melhor parâmetro para os estágios mais avançados da doença. Brantsma *et al.* (2008) apontam que pacientes em estágios iniciais também devem ser considerados para receber cuidados especiais, sendo assim, é de suma importância o diagnóstico precoce da DRC. Ocak *et al.* (2010) corroboram esse fato e mostram que pacientes nos estágios iniciais de DRC (estágios 1 a 3) já apresentam risco aumentado de trombose venosa em comparação à população sem DRC e que esse maior risco pode ser associado à albuminúria, já que nesses pacientes a TFG ainda não se encontra tão drasticamente diminuída. Porém, não se sabe se a albuminúria é a

causa desses distúrbios ou se há somente uma associação da concentração desse marcador, o que permite o diagnóstico precoce da DRC.

Pacientes com doença renal também apresentam elevadas concentrações de diversos marcadores de inflamação e sabe-se que a uremia gera um estado crônico de inflamação de baixo grau. Acredita-se que esses marcadores podem ter associação com o risco cardiovascular aumentado em portadores de DRC. Algumas interleucinas como a IL-6, a proteína C reativa, entre outros marcadores de inflamação, podem também contribuir para o estado pró-trombótico, mas o mecanismo envolvido não está descrito nas bibliografias encontrada, já que esses marcadores de inflamação não são específicos (SHLIPAK *et al.*, 2003).

Algumas micropartículas vêm sendo associadas à hipercoagulabilidade urêmica. Essas micropartículas seriam formadas na superfície de células sanguíneas ativadas (plaquetas, leucócitos, eritrócitos) como resultado da inflamação, e são consideradas como fragmentos de plaquetas com atividade pró-coagulante. Há relação entre essas micropartículas e moléculas de microRNA, que modulam negativamente a transcrição de RNA mensageiro. As micropartículas parecem “carregar” as moléculas de microRNA para comunicação entre diversos compartimentos do corpo, e assim podem sinalizar inflamação e induzir a formação de trombos espontâneos. Porém, os dados encontrados relacionando as micropartículas e a DRC ainda são prematuros, não sendo elucidados quais os mecanismos que os associam à trombose (CAMAIONI *et al.*, 2011).

Sabe-se que a hemodiálise também pode trazer risco de trombose por diferentes formas, e existem evidências de que pacientes dialíticos podem expressar autoanticorpos anti-fosfolípídeo como, por exemplo, anticardiolipina e anti-proteína C, e esses anticorpos poderiam causar trombos nos acessos venosos por exacerbarem a atividade do fator tecidual e da trombina. Entretanto, não é clara a origem desses anticorpos e também a relevância desse fenômeno para o risco cardiovascular (BRUNET *et al.*, 1995).

5.1.2.8 Principais mecanismos pró-trombóticos na DRC

Na Tabela 4 foram compilados os principais mecanismos encontrados sobre os fatores que causam risco de eventos trombóticos na DRC e descritos nos tópicos anteriores (5.1.2.1 a 5.1.2.7).

Tabela 4 – Principais mecanismos relacionados ao aumento do risco de eventos trombóticos na doença renal crônica (DRC)

FATOR	MECANISMOS PRÓ-TROMBÓTICOS
Estresse oxidativo	Inflamação crônica de baixo grau ¹ Alteração do comportamento das células endoteliais ^{2,3}
Disfunção endotelial	↑ [] de fator tecidual ³ ↑ [] de fator de von Willebrand ³ ↑ [] de trombomodulina ³ Externalização da fosfatidilserina ^{4,5}
Comprometimento da função renal	↓ Excreção renal de fatores pró-trombóticos (dímero-D, fator de von Willebrand e fibrinogênio) ^{6,7}
Hemodiálise	↑ [] de fator VIII ⁸ ↑ [] de fator de von Willebrand ⁸ Provável impacto negativo na integridade do endotélio ^{9,10}
Comprometimento da fibrinólise	↓ Anticoagulação natural ¹¹ ↑ [] de D-dímero ¹⁰ ↑ [] de t-PA ¹²
Hiperhomocisteinemia	Contribui para o estresse oxidativo e, conseqüentemente, para o dano endotelial ¹³

[] – concentração; t-PA – plasminogênio tecidual. Fontes: ¹GLORIEUX *et al.* (2009); ²CUNHA *et al.* (2020); ³DIAZ-RICART *et al.* (2020); ⁴VANCE; STEENBERGEN (2005); ⁵GAO *et al.* (2015); ⁶HUANG *et al.* (2017); ⁷SHLIPAK *et al.* (2003); ⁸OCAK *et al.* (2014); ⁹BONEU *et al.* (1975); ¹⁰PAVLOU *et al.* (2021); ¹¹KAUFFMANN *et al.* (1978); ¹²KAMIŃSKI *et al.* (2017); ¹³XIE *et al.* (2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da revisão da literatura realizada, pode-se observar que a DRC afeta a hemostasia como um todo. Pacientes urêmicos podem apresentar distúrbios, seja na hemostasia primária, secundária ou terciária, através de mecanismos diferentes, e há um grande impacto no funcionamento desse sistema na uremia.

Os distúrbios hemorrágicos descritos na DRC são associados principalmente a defeitos da hemostasia primária, através da disfunção plaquetária e deficiência da expressão de glicoproteínas, dificultando a agregação das plaquetas e acarretando em maior tempo de sangramento. Além disso, a anemia de doença crônica também mostrou ter um impacto significativo no risco de hemorragias, sendo que, apesar de ser uma condição para a qual existe tratamento, nem sempre se tem o efeito desejado, já que mesmo com reposição de eritropoietina para estimular a produção de novos eritrócitos, o sequestro do ferro dificulta a sua disponibilidade para a eritropoiese.

O dano endotelial causado pelo estresse oxidativo parece ser um dos principais mecanismos relacionados aos distúrbios hemostáticos, principalmente por alterar drasticamente o comportamento do endotélio e gerar um ambiente pró-trombótico. O estresse oxidativo também está diretamente relacionado à inflamação crônica presente nesses pacientes. Considerando isso, a disfunção endotelial pode ser alvo de estudos e alvo de intervenção para a diminuição do risco cardiovascular nos portadores de DRC.

Os distúrbios trombóticos são causados, em geral, por alterações nos componentes da cascata de coagulação, como aumento da concentração dos fatores por diferentes mecanismos e diminuição da excreção renal dos mesmos. Além disso, contribuem para os distúrbios trombóticos o aumento da concentração de fibrinogênio, FT e FVIII, além do comprometimento da fibrinólise e da diminuição da anticoagulação natural.

Um fato preocupante é que alguns dos distúrbios gerados pela uremia não são reversíveis utilizando-se os tratamentos existentes. A filtração artificial das toxinas pela diálise não é suficiente para reverter completamente a disfunção plaquetária, por exemplo. Além disso, a diálise também pode trazer mais riscos à saúde do paciente, e inclusive contribuir para a ocorrência de eventos trombóticos.

Os mecanismos responsáveis pelos distúrbios trombóticos e hemorrágicos na DRC são interdependentes e envolvem diferentes etapas da hemostasia, o que explica o porquê de distúrbios opostos acontecerem simultaneamente.

A literatura apresenta diversos mecanismos pelos quais a uremia interfere no funcionamento da homeostasia, alguns dos quais foram citados no presente estudo, porém ainda há muito a ser descoberto sobre o assunto, já que a uremia envolve uma grande variedade de toxinas e mecanismos de toxicidade ainda não elucidados. A grande complexidade de mecanismos envolvidos dificulta o entendimento dos distúrbios como um todo, sendo necessário estudá-los isoladamente.

Sendo assim, é possível concluir que os distúrbios hemostáticos causados pela DRC causam um grande impacto na saúde dos pacientes e contribuem significativamente para o risco cardiovascular que apresentam, e é necessário encontrar formas para prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares, que são causa importante da mortalidade dos portadores da DRC.

REFERÊNCIAS

- AMMIRATI, Adriano Luiz. **Chronic Kidney Disease**. Revista da Associação Médica Brasileira, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 03-09, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>.
- BABITT, Jodie L.; LIN, Herbert Y.. **Molecular Mechanisms of Heparin Regulation: implications for the anemia of ckd**. American Journal Of Kidney Diseases, [S.L.], v. 55, n. 4, p. 726-741, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.030>.
- BERNS, Jeffrey S.. **Hematologic Complications of Chronic Kidney Disease**. Chronic Renal Disease, [S.L.], p. 266-276, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-411602-3.00022-6>.
- BINI, Edmund J. *et al.* **Predictive Value of a Positive Fecal Occult Blood Test Increases as the Severity of CKD Worsens**. American Journal Of Kidney Diseases, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 580-586, out. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.002>.
- BONEU, B. *et al.* **FACTOR-VIII COMPLEX AND ENDOTHELIAL DAMAGE**. The Lancet, [S.L.], v. 305, n. 7922, p. 1430, jun. 1975. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92650-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92650-1).
- BRANTSMA, A. H. *et al.* **Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 23, n. 12, p. 3851-3858, 16 jul. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn356>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37 p.
- BRUNET, Philippe *et al.* **Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis**. Kidney International, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 794-800, set. 1995. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.352>.
- CAMAIONI, Claudia *et al.* **Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation**. Internal And Emergency Medicine, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 291-296, 28 out. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0705-5>.
- CHAPIN, John C.; HAJJAR, Katherine A.. **Fibrinolysis and the control of blood coagulation**. Blood Reviews, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 17-24, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>.
- CHIANG, Chih-Kang *et al.* **Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner**. Laboratory Investigation, [S.L.], v. 91, n. 11, p. 1564-1571, 22 ago. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2011.114>.

CORDEIRO, Alexander Magno *et al.* **Revisão sistemática: uma revisão narrativa.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 428-431, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-69912007000600012>.

CUNHA, Regiane Stafim da *et al.* **How do Uremic Toxins Affect the Endothelium?** Toxins, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 412, 20 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12060412>.

DIAZ-RICART, Maribel *et al.* **Endothelial Damage, Inflammation and Immunity in Chronic Kidney Disease.** Toxins, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 361, 1 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12060361>.

DUNI, Anila *et al.* **Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: does oxidative stress explain the burden?.** Oxidative Medicine And Cellular Longevity, [S.L.], v. 2017, p. 1-15, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9036450>.

EKNOYAN, Garabed *et al.* **Biochemical Abnormalities of Platelets in Renal Failure.** American Journal Of Nephrology, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 17-23, 1981. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000166482>.

FRANCO, Rendrik F. **Fisiologia da Coagulação, Anticoagulação e Fibrinólise.** Hemostasia e Trombose, v. 34, n. jul/dez, p. 230, 2001.

GAO, Chunyan *et al.* **Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release.** Plos One, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 10-11, 16 nov. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142835>.

GASPARI, F *et al.* **Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition.** Journal Of Clinical Investigation, [S.L.], v. 79, n. 6, p. 1788-1797, 1 jun. 1987. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci113020>.

GINZBURG, Yelena Z.. **Hepcidin-ferroportin axis in health and disease.** Vitamins And Hormones, [S.L.], p. 17-45, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.002>.

GLORIEUX, Griet *et al.* **Platelet/Leukocyte Activation, Inflammation, and Uremia.** Seminars In Dialysis, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 423-427, jul. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139x.2009.00593.x>.

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.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570161115666170201114835>.

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

- HUANG, Meng-Jie *et al.* **Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study.** *Bmj Open*, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 7-5, maio 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014294>.
- KAMIŃSKI, Tomasz W. *et al.* **Indoxyl sulfate – the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease.** *Bmc Nephrology*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 18-35, 25 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0457-1>.
- KAUFFMANN, Robert H. *et al.* **Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome.** *The American Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 607-613, out. 1978. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90848-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(78)90848-3).
- KOURY, Mark J.; BONDURANT, Maurice C.. **Erythropoietin Retards DNA Breakdown and Prevents Programmed Death in Erythroid Progenitor Cells.** *Science*, [S.L.], v. 248, n. 4953, p. 378-381, 20 abr. 1990. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.2326648>.
- KOZEK-LANGENECKER, Sibylle A. *et al.* **Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia.** *Kidney International*, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 299-305, jul. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00518.x>.
- LANDRAY, Martin J *et al.* **Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in birmingham (crib) study.** *American Journal Of Kidney Diseases*, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 244-253, fev. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.037>.
- LASNE, Dominique; JUDE, Brigitte; SUSEN, Sophie. **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. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03022247>.
- LUTZ, Jens *et al.* **Haemostasis in chronic kidney disease.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 29-40, 16 out. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft209>.
- LEUNG, L.K. **Hemostasis and its Regulation.** *ACP Medicine*. 2012.
- MACKIE, I.J; BULL, H.A. **Normal haemostasis and its regulation.** *Blood Reviews*, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 237-250, dez. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0268-960x\(89\)90031-3](http://dx.doi.org/10.1016/0268-960x(89)90031-3).
- MAVRAKANAS, Thomas A.; CHARYTAN, David M.; WINKELMAYER, Wolfgang C.. **Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update.** *Current Opinion In Nephrology & Hypertension*, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 489-496, 27 jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mnh.0000000000000634>.
- MELLION, Bt *et al.* **Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related**

vasodilators. Blood, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 946-955, 1 maio 1981. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v57.5.946.946>.

MERTEN, Michael; THIAGARAJAN, Perumal. **P-Selectin Expression on Platelets Determines Size and Stability of Platelet Aggregates.** Circulation, [S.L.], v. 102, n. 16, p. 1931-1936, 17 out. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.102.16.1931>.

MEYER, Timothy W.; HOSTETTER, Thomas H.. **Uremia.** New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 357, n. 13, p. 1316-1325, 27 set. 2007. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra071313>.

MEZZANO, Diego *et al.* **Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia.** Kidney International, [S.L.], v. 60, n. 5, p. 1844-1850, nov. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0085-2538\(15\)48065-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0085-2538(15)48065-2).

MOAL, V. *et al.* **Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients.** Nephrology Dialysis Transplantation, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 1834-1841, 1 set. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg185>.

MONROE, Dougald M.; HOFFMAN, Maureane. **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. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.0000193624.28251.83>.

MOOSA, A. *et al.* **Elevated platelet-free calcium in uraemia.** British Journal Of Haematology, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 300-305, 7 jul. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.00295.x-i1>.

MORGAN, Michael B. *et al.* **The Effect of Hemodialysis on the Expression of Platelet Glycoproteins Ib, IIb/IIIa and P-Selectin.** Hematology, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 133-140, jan. 1996. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.1996.11746297>.

NAKAMURA Y, TOMURA S, TACHIBANA K, CHIDA Y, MARUMO F. **Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis.** Clin Nephrol. 1992 Aug;38(2):90-6. PMID: 1387598.

OCAK, Gürbey *et al.* **Role of Hemostatic Factors on the Risk of Venous Thrombosis in People With Impaired Kidney Function.** Circulation, [S.L.], v. 129, n. 6, p. 683-691, 11 fev. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.002385>.

OCAK, G. *et al.* **Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis.** Journal Of Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 2428-2435, nov. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04048.x>.

- PAVLOU, Efthimia G. *et al.* **Coagulation Abnormalities in Renal Pathology of Chronic Kidney Disease: the interplay between blood cells and soluble factors.** *Biomolecules*, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 1309, 4 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11091309>.
- PAVORD, Sue; MYERS, Bethan. **Bleeding and thrombotic complications of kidney disease.** *Blood Reviews*, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 271-278, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.07.001>.
- PROVENZANO, Michele *et al.* **Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer.** *Reviews In Cardiovascular Medicine*, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 209-220, 2019. IMR Press. <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm.2019.04.548>.
- RAINE, Anthony E.G. *et al.* **Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure.** *Kidney International*, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 700-705, mar. 1993. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.100>.
- REMUZZI G, *et al.* **Bleeding in renal failure: a possible role of vascular prostacyclin (PGI₂).** *Clin Nephrol* 1979;12: 127-31.
- REMUZZI, G *et al.* **Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia.** *Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 86, n. 5, p. 1768-1771, 1 nov. 1990. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci114904>.
- RADHAKRISHNAN, Jai *et al.* **Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts.** *Kidney International*, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 246-250, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.190>.
- RODRÍGUEZ-ORTIZ, María E. *et al.* **Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease.** *F1000Research*, [S.L.], v. 9, p. 1077, 1 set. 2020. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.22636.1>.
- ROTHER, Edna Terezinha. **Revisão sistemática X revisão narrativa.** *Acta Paulista de Enfermagem*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>.
- SHANKAR, Anoop *et al.* **Positive Association between Plasma Homocysteine Level and Chronic Kidney Disease.** *Kidney And Blood Pressure Research*, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 55-62, 2008. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000114300>.
- SHLIPAK, Michael G. *et al.* **Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons With Renal Insufficiency.** *Circulation*, [S.L.], v. 107, n. 1, p. 87-92, 7 jan. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000042700.48769.59>.
- SMITH, J. B.. **Prostaglandins and Platelet Aggregation.** *Acta Medica Scandinavica*, [S.L.], v. 210, n. 651, p. 91-98, 24 abr. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1981.tb03638.x>.

SMITH, Michael C.; DUNN, Michael J.. **Impaired Platelet Thromboxane Production in Renal Failure**. *Nephron*, [S.L.], v. 29, n. 3-4, p. 133-137, 1981. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000182330>.

SOHAL, Avtar S. *et al.* **Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors**. *Thrombosis Research*, [S.L.], v. 118, n. 3, p. 417-422, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.032>.

THEKKEDATH, Usha R. *et al.* **Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa**. *American Journal Of Hematology*, [S.L.], v. 81, n. 12, p. 915-926, dez. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20720>.

TURNEY, J H *et al.* **Factor VIII complex in uraemia and effects of haemodialysis**. *Bmj*, [S.L.], v. 282, n. 6277, p. 1653-1656, 23 maio 1981. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.282.6277.1653>.

TURNER, Nancy A.; MOAKE, Joel L.. **Factor VIII Is Synthesized in Human Endothelial Cells, Packaged in Weibel-Palade Bodies and Secreted Bound to ULVWF Strings**. *Plos One*, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 10-10, 16 out. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140740>.

VANCE JE, STEENBERGEN R. **Metabolismo e funções da fosfatidilserina**. *Prog Lipid Res*. 2005; 44 (4):207–234.

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. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>.

WALTER-CRONECK A. *et al.* **Expression of platelet activation markers--selectin P and glycoprotein CD63 during hemodialysis**. *Pol Arch Med Wewn*. 1997 Nov;98(11):424-30. Polish. PMID: 9594560.

WEBSTER, Angela C *et al.* **Chronic Kidney Disease**. *The Lancet*, [S.L.], v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, mar. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5).

WRATTEN, M.L. *et al.* **Uremic Ultrafiltrate Inhibits Platelet-Activating Factor Synthesis**. *Blood Purification*, [S.L.], v. 17, n. 2-3, p. 134-141, 1999. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000014385>.

XIE, Di *et al.* **Hyperhomocysteinemia predicts renal function decline: a prospective study in hypertensive adults**. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-10, 10 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep16268>.