

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina

Letícia Horta Guimarães

Efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária em
homens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes.

São Paulo

2026

Letícia Horta Guimarães

Efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária em homens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientadora: Prof. Dra. Maria Janieire de
Nazaré Nunes Alves

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Leticia Horta

Efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária em homens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes / Leticia Horta Guimarães; Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Esteroides androgênicos anabolizantes 2.Agregação plaquetária
3.Exercício físico máximo 4.Plaquetas reticuladas 5.Hemostasia
6.Trombose I.Alves, Maria Janieire de Nazaré Nunes, orient. II.Título

USP/FM/DBD-242/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: GUIMARÃES, Letícia Horta

Título: Efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária em homens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

A jornada para a finalização da pesquisa foi longa e durante esse período recebi muita ajuda, a qual preciso agradecer.

Primeiramente, gostaria de agradecer a Dra. Maria Janeire pela oportunidade na realização da pesquisa, pelo enorme aprendizado, paciência e por nunca ter me deixado desistir do Projeto em todos os momentos difíceis.

Agradeço também a minha família, especialmente meu marido e meu filho, pelo apoio em todos os anos de estudo e compreensão nos momentos de ausência.

E agradeço enormemente toda a equipe do Centro de Avaliação Cardiometabólica da Comissão Científica do Centro de Pesquisa do InCor e à equipe do Laboratório do Centro de Pesquisa pela ajuda na realização dos exames, os quais permitiram a confecção dessa tese.

Por fim, preciso agradecer à agência CAPES e ao Programa PROEX, o qual fui bolsista, que foi um auxílio importante nesse período.

Meu muito obrigada a todos vocês.

RESUMO

Guimarães LH. Efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária em homens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Os esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) são derivados sintéticos da testosterona utilizados, frequentemente em doses supra-fisiológicas, por atletas e praticantes de musculação com finalidade estética ou de melhora do desempenho físico. Embora seus efeitos cardiovasculares, metabólicos, hemodinâmicos e estruturais cardíacos sejam amplamente descritos, os mecanismos trombogênicos associados a eventos cardiovasculares agudos nessa população permanecem pouco esclarecidos. Este estudo teve como objetivo avaliar a resposta da agregabilidade plaquetária antes e após uma sessão de exercício físico máximo em homens jovens usuários crônicos de EAA, comparados a não usuários praticantes de musculação de alta intensidade e a controles saudáveis fisicamente ativos. Foram avaliados 56 indivíduos do sexo masculino, distribuídos em três grupos: usuários de EAA, não usuários de EAA e controles. Todos realizaram teste cardiopulmonar de esforço máximo, com coletas sanguíneas pré e pós-exercício, além de avaliação de composição corporal e análise urinária para controle de doping. A agregação plaquetária induzida por ADP, colágeno e ácido araquidônico não apresentou aumento significativo após o exercício em nenhum dos grupos. Observou-se aumento isolado da resposta à adrenalina no grupo controle, sem diferença entre os grupos. Os usuários de EAA apresentaram, em condição basal, HDL-colesterol significativamente menor, além de maiores valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos totais e fatores IX e X da coagulação, sugerindo perfil hematológico e hemostático mais pró-trombótico. Após o exercício, houve aumento de parâmetros hematológicos nos três grupos, porém a resposta relativa de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito foi menor nos usuários de EAA. A porcentagem de plaquetas reticuladas e o delta de agregação plaquetária não diferiram entre os grupos. Conclui-se que, embora usuários crônicos de EAA apresentem alterações metabólicas, hematológicas e hemostáticas compatíveis com maior vulnerabilidade cardiovascular, a agregometria óptica convencional não demonstrou hiperagregabilidade plaquetária aguda induzida pelo exercício físico máximo. Esses achados sugerem que o risco cardiovascular associado ao uso de EAA resulta de mecanismos multifatoriais, provavelmente relacionados à interação entre alterações hematológicas, hemodinâmicas, endoteliais, metabólicas e inflamatórias, mais do que a uma via plaquetária isolada detectável por métodos laboratoriais convencionais.

Palavras-chave: Esteroides androgênicos anabolizantes. Agregação plaquetária. Exercício físico máximo. Plaquetas reticuladas. Hemostasia. Trombose.

ABSTRACT

Guimarães LH. Acute effect of a maximal physical exercise session on platelet activity in male users of anabolic-androgenic steroids [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

Anabolic-androgenic steroids (AAS) are synthetic derivatives of testosterone frequently used, often at supraphysiological doses, by athletes and resistance-training practitioners for aesthetic purposes or to enhance physical performance. Although their cardiovascular, metabolic, haemodynamic, and structural cardiac effects have been extensively described, the thrombogenic mechanisms associated with acute cardiovascular events in this population remain poorly understood. This study aimed to evaluate the platelet aggregability response before and after a maximal physical exercise session in young men who were chronic AAS users, compared with non-users engaged in high-intensity resistance training and physically active healthy controls. A total of 56 male participants were evaluated and allocated into three groups: AAS users, non-AAS users, and controls. All participants underwent maximal cardiopulmonary exercise testing, with blood samples collected before and after exercise, in addition to body composition assessment and urinary analysis for doping control. Platelet aggregation induced by ADP, collagen, and arachidonic acid did not show a significant increase after exercise in any of the groups. An isolated increase in the response to adrenaline was observed in the control group, with no significant difference between groups. At baseline, AAS users had significantly lower HDL cholesterol levels, as well as higher erythrocyte count, haemoglobin, haematocrit, total leukocyte count, and coagulation factors IX and X, suggesting a more prothrombotic haematological and haemostatic profile. After exercise, haematological parameters increased in all three groups; however, the relative response of erythrocytes, haemoglobin, and haematocrit was lower among AAS users. The percentage of reticulated platelets and the delta of platelet aggregation did not differ between groups. In conclusion, although chronic AAS users present metabolic, haematological, and haemostatic alterations compatible with greater cardiovascular vulnerability, conventional optical aggregometry did not demonstrate acute platelet hyperaggregability induced by maximal physical exercise. These findings suggest that the cardiovascular risk associated with AAS use results from multifactorial mechanisms, probably related to the interaction among haematological, haemodynamic, endothelial, metabolic, and inflammatory alterations, rather than from an isolated platelet pathway detectable by conventional laboratory methods.

Keywords: Anabolic-androgenic steroids. Platelet aggregation. Maximal physical exercise. Reticulated platelets. Hemostasis. Thrombosis.

SUMÁRIO

1. Introdução	9
1.1 Princípios do uso de esteroides androgênicos anabolizantes	9
1.2.Mecanismo fisiológicos da adesão, ativação e agregação plaquetária na hemostasia primária.....	9
1.3.Influência trombogênica e alterações cardiovasculares	10
2. Objetivos	14
2.1. Objetivo primário	14
2.2.Objetivo secundário	14
3. Desenho do estudo	15
4. Cálculo amostral	16
5. Métodos	17
5.1. Avaliação da agregação plaquetária	17
5.2.Avaliação da imaturidade plaquetária	17
5.3.Outras análises laboratoriais	18
5.4. Análise de Doping urinário	18
5.5. Avaliação da capacidade cardiorrespiratória ao esforço máximo	19
5.6.Avaliação da composição corporal	19
6. Amostra	21
6.1.Critérios de inclusão	21
6.2.Critérios de exclusão	21
7. Análise estatística	22
8. Resultados	23
8.1.Características basais dos indivíduos	23
8.1.1. Características físicas	23
8.1.2. Características metabólicas	24
8.1.3. Características hematológicas e hemostáticas	25
8.1.4. Características cardiorrespiratórias e hemodinâmicas.....	30
8.2.Avaliação da resposta ao esforço	32
8.2.1. Avaliação da agregação plaquetária	32
8.2.2. Avaliação hematológica e hemostática.....	35
8.2.3. Avaliação do delta das variáveis.....	40

9. Discussão	43
10. Sumário dos resultados	51
11. Conclusão	54
12. Referências Bibliográficas	55

1. Introdução

1.1. Princípios do uso de esteroides androgênicos anabolizantes:

Esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) são derivados sintéticos da testosterona, desenvolvidos para apresentar, simultaneamente, maior atividade anabólica e menor atividade androgênica em comparação ao hormônio endógeno. Estima-se que a prevalência global do uso ao longo da vida seja de 3,3%, chegando a 6,4% entre homens (1). O efeito anabólico dessas substâncias fundamenta-se na capacidade de estimular a síntese proteica, a hipertrofia muscular e a eritropoiese (2).

O uso terapêutico dos EAA é amplamente discutido na literatura desde as décadas de 1930 e 1940. As indicações clínicas estabelecidas incluem hipogonadismo, anemias secundárias à insuficiência medular e à doença renal crônica, angioedema hereditário, osteoporose, estados catabólicos associados ao HIV, câncer, queimaduras, doença pulmonar obstrutiva crônica, hepatite alcoólica e doenças neuromusculares.

Nesse mesmo período surgiram as primeiras observações de que essas substâncias poderiam aumentar a performance física (3). Então suas propriedades anabólicas passaram a despertar interesse para o uso não terapêutico e, atualmente, os EAA são utilizados em doses supra fisiológicas por atletas com o objetivo de melhorar a performance esportiva, ou por fisiculturistas com fins estéticos (2).

O uso abusivo de EAA associa-se a inúmeros efeitos adversos, incluindo disfunções endócrinas, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, alterações comportamentais e distúrbios psiquiátricos (1), (4), (5), (6). A gravidade desses efeitos está relacionada à dosagem, à via de administração e ao uso crônico, frequentemente realizado de forma empírica e autoadministrada. É comum que os usuários combinem simultaneamente múltiplas formulações de EAA em doses supra fisiológicas, em ciclos que podem durar de 4 a 48 semanas (3). Atualmente, o uso de testosterona de forma contínua é prática comum e os ciclos são feitos com adição de outras substâncias.

1.2. Mecanismos fisiológicos da adesão, ativação e agregação plaquetária na hemostasia primária:

Em condições fisiológicas, as plaquetas circulantes não interagem com a parede vascular. No entanto, após a ocorrência de lesão vascular, há exposição de componentes da matriz extracelular do subendotélio, permitindo que as plaquetas respondam rapidamente às propriedades trombogênicas locais. Nesse contexto, as plaquetas aderem ao subendotélio, são

ativadas e se agregam entre si, culminando na formação de um trombo na parede do vaso. Esse processo representa etapa fundamental da hemostasia primária e depende de interações celulares e moleculares altamente reguladas (7).

O fluxo sanguíneo desempenha papel central na hemostasia, influenciando diretamente a dinâmica da formação do trombo. A velocidade do fluxo é menor nas regiões próximas à parede vascular e maior no centro do vaso, criando camadas com diferentes velocidades que geram forças de atrito entre si, denominadas estresse de cisalhamento (*shear stress*). Em condições de alto *shear stress*, como em pequenas artérias, arteríolas e segmentos arteriais estenosados, a interação entre as plaquetas e o fator de von Willebrand (FVW) torna-se determinante para a adesão plaquetária ao subendotélio e para o início da formação do trombo (7).

A adesão plaquetária desencadeia sua ativação, promovendo o recrutamento de novas plaquetas para o sítio de lesão vascular. Uma vez ativadas, as plaquetas passam a expressar em sua superfície o complexo glicoproteico GPIIb/IIIa, essencial para o processo de agregação plaquetária. Nesse processo, o fibrinogênio e o FVW atuam como pontes entre plaquetas adjacentes por meio da ligação ao complexo GPIIb/IIIa, levando à formação do trombo plaquetário. A ativação plaquetária é regulada por múltiplos agonistas, que, ao se ligarem a receptores específicos, induzem a liberação de grânulos plaquetários e a síntese de novos mediadores, amplificando a resposta. Entre os principais agonistas, destacam-se trombina, adenosina difosfato (ADP), tromboxano A₂, serotonina, colágeno e epinefrina (7).

1.3. Influência trombogênica e alterações cardiovasculares:

As alterações cardiovasculares secundárias ao uso de EAA são reconhecidas e estudadas há décadas, e incluem hipertensão arterial, arritmias cardíacas, cardiomiopatias e eventos isquêmicos de origem trombótica e não trombótica (2), (8), (9), (10). Em 1998, Sullivan et al (3) foram os primeiros autores a publicar uma revisão mais completa sobre os possíveis mecanismos envolvidos na ocorrência de eventos miocárdicos isquêmicos, como aterogênese, vasoespasma e trombogênese.

Estudos anteriores investigaram os mecanismos subjacentes à disfunção vasodilatadora endotélio-dependente e demonstraram que indivíduos usuários de EAA (UEAA) apresentavam redução da vasodilatação muscular em repouso e durante estimulação reflexa por estresse mental decorrente do uso crônico dessas substâncias (11), (12). Nesses estudos, identificou-se ainda uma associação entre a redução da resposta vasodilatadora muscular e o aumento da atividade nervosa simpática muscular, evidenciando disfunção neurovascular em UEAA

quando comparados a atletas de força não usuários de EAA (NUEAA). Do ponto de vista clínico, esses indivíduos também apresentavam níveis elevados de pressão arterial sistólica, diastólica e média nas 24 horas, avaliados pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).

Adicionalmente, UEAA apresentam perfil lipídico adverso, caracterizado por elevação das concentrações plasmáticas de colesterol LDL (low-density lipoprotein) e redução do HDL (high-density lipoprotein), contribuindo para a disfunção endotélio-dependente nessa população jovem e potencializando o risco de aterosclerose precoce. Mais recentemente, demonstrou-se que a capacidade reduzida das partículas de HDL em promover o efluxo de LDL remanescente associou-se a maior prevalência de aterosclerose, detectada por angiotomografia de coronárias, em UEAA comparados ao grupo controle (13).

Os eventos cardiovasculares relacionados ao uso de EAA ocorrem, na sua grande maioria, em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis, sem fatores de risco cardiovascular conhecidos ou doença aterosclerótica estabelecida. Permanece incerto em que medida as alterações tromboembólicas participam do desencadeamento do infarto agudo do miocárdio nessa população, uma vez que, mesmo diante de maior prevalência de placas ateroscleróticas, essas placas frequentemente não determinam obstrução mecânica significativa nas artérias. Tal achado reforça a hipótese de que a etiologia desses eventos agudos envolva uma combinação de mecanismos vasoativos alterados como aterosclerose precoce, disfunção endotelial, hiperatividade simpática e vaso espasmo, associados à formação facilitada de eventos tromboembólicos.

A literatura disponível sobre EAA e fenômenos trombogênicos permanece inconclusiva. A maior parte das evidências deriva de relatos de casos isolados, poucos estudos epidemiológicos e estudos observacionais transversais com amostras reduzidas, sem investigação sistemática dos mecanismos envolvidos. Os estudos prospectivos existentes são escassos, de natureza experimental e conduzidos em modelos animais (14). Mais recentemente, têm emergido evidências indiretas da influência de androgênios exógenos sobre o processo de hemostasia, abrangendo a ativação e agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise.

Johnson et al. foram os primeiros a publicar um estudo *in vitro* em amostras humanas, em 1975, avaliando a agregação plaquetária (15). Os autores demonstraram aumento da agregação plaquetária após a adição de testosterona (1 µg/mL) ao plasma humano rico em plaquetas. Em 1992, Ferencik et al. conduziram o primeiro estudo transversal em 28 homens levantadores de peso usuários de EAA, avaliando a função plaquetária (16), sendo observada tendência,

estatisticamente não significativa, ao aumento da contagem de plaquetas e da agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato (ADP).

As evidências disponíveis sugerem que o abuso de EAA possa induzir um estado pró-trombótico, sobretudo pelo aumento na concentração de plaquetas no sangue periférico. Contudo, o papel do incremento na formação de plaquetas imaturas e na ativação plaquetária — que poderia favorecer a ativação da trombina — ainda não está completamente elucidado. Tampouco está esclarecido em que medida o estresse físico atua como gatilho dessa cascata trombogênica. Nesse contexto, fatores como o tipo de EAA utilizado, a via de administração, a variabilidade das doses, a duração e os ciclos de uso devem ser considerados, sendo a supra dosagem e o uso crônico os denominadores comuns.

A associação entre o exercício físico e a supra dosagem de EAA pode potencializar o desencadeamento de eventos trombogênicos, uma vez que a resposta plaquetária ao exercício depende de múltiplos fatores, como a intensidade e a duração do esforço e o nível de condicionamento físico do indivíduo (17). Em estudos anteriores, tanto em indivíduos com doença coronariana submetidos a treinamento regular (18) quanto em indivíduos saudáveis (19) que praticavam exercícios aeróbios regulares de intensidade moderada, observou-se um efeito de estabilização da função plaquetária em resposta ao estresse físico agudo. Em contraste, estudo mais recente não identificou maior atividade plaquetária em atletas de força usuários de EAA quando comparados a não usuários (20).

O exercício físico de alta intensidade promove alterações agudas na hemostasia, incluindo o aumento da agregação plaquetária induzida pelo *shear stress*. Esse efeito decorre, possivelmente, pela potencialização da ligação do FVW às plaquetas, pela subsequente ativação dos complexos GPIIb/IIIa e pelo aumento da expressão de P-selectina em resposta ao estresse hemodinâmico. Dessa forma, o exercício físico configura-se como importante modulador da função plaquetária, com implicações potencialmente relevantes para o risco de trombose vascular, especialmente em populações com fatores de risco adicionais, como homens usuários de EAA (21).

Diante desse cenário, a literatura tem evidenciado crescente interesse nos efeitos trombogênicos da combinação entre uso de EAA e atividade física intensa como gatilho para eventos cardiovasculares nessa população.

O presente estudo tem como proposta avaliar a atividade plaquetária em repouso e em resposta a uma única sessão de exercício físico máximo em indivíduos usuários de EAA praticantes de musculação de alta intensidade.



Figura 1 – Esquema do raciocínio do estudo

2. Objetivos:

2.1. Objetivo primário:

1. Avaliar a resposta da agregabilidade plaquetária antes e após uma única sessão de exercício físico máximo em indivíduos jovens, UEAA comparados a NUEAA, ambos praticantes de musculação de alta intensidade e, comparados a um grupo controle saudável fisicamente ativo.

2.2. Objetivo secundário:

- a. Avaliar o perfil plaquetário (quantidade e volume plaquetário), quantificação de plaquetas reticuladas em UEAA comparados ao grupo NUEAA, ambos praticantes de musculação alta intensidade, e comparados a um controle saudável fisicamente ativo.

3. Desenho do estudo:

Foi conduzido um estudo prospectivo, transversal e observacional, em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki. O protocolo de pesquisa, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi previamente aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração — InCor, sob o número SDC 5289/21/064, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — CAPPesq/HC-FMUSP, sob o CAAE nº 50185221.1.0000.0068.

4. Cálculo amostral:

O cálculo amostral baseou-se no objetivo principal do estudo. O único estudo na literatura, que havia sido publicado até a data de escrita do projeto em 2021, avaliou a resposta de agregabilidade plaquetária em indivíduos ativos comparado a indivíduos sedentários saudáveis (18) e demonstrou que houve um aumento de 34% da agregabilidade plaquetária naqueles indivíduos ativos. Dessa forma, assumiu-se a hipótese de que nos indivíduos que utilizavam esteroides anabolizantes poderia ocorrer um aumento adicional de 10% na agregabilidade plaquetária. Portanto, utilizando-se o “Teste de diferença bilateral”, para proporcionar um poder estatístico de 90% estimou-se um total de 22 participantes em cada grupo, e para proporcionar um poder estatístico de 80% estimou-se um total de 17 participantes em cada grupo (alfa de 0,05, beta 0,1). De acordo com os valores alcançados de cálculo do tamanho amostral, foi assumida a necessidade de recrutamento de 20 indivíduos em cada grupo.

Os detalhes do cálculo amostral estão descritos abaixo:

Teste de DIFERENÇA (BILATERAL): $M2 \diamond M1$

m1	m2	d.p.	delta	alfa	z(alfa/2)	z(alfa)	beta	z(beta)	n (por grupo)
34	44	10	1,00	0,05	1,96	1,64	0,1	1,28	22
34	44	10	1,00	0,05	1,96	1,64	0,2	0,84	17

5. Métodos:

5.1. Avaliação da agregação plaquetária.

Para se avaliar a agregabilidade (reatividade) plaquetária em repouso e imediatamente após uma sessão de exercício físico agudo em todos os grupos, foi utilizado o seguinte método:

- a. A agregação plaquetária foi analisada por um equipamento (agregômetro) que utiliza espectrofotometria para registro das alterações da densidade óptica de uma suspensão de plaquetas mantidas em agitação e a 37 °C, após adição de cada um dos seguintes agentes agregantes plaquetários: adenosina difosfato (ADP; nas concentrações finais de 1 μ M e 5 μ M), adrenalina (5 μ M), colágeno (1 μ g/mL e 5 μ g/mL) e ácido araquidônico (500 μ g/ mL). A resposta aos diferentes agentes agregantes empregados possibilita a identificação e a caracterização de distúrbios plaquetários funcionais congênitos e adquirido, bem como sua variação à uma situação de estresse físico.

5.2. Avaliação da imaturidade plaquetária.

Para se avaliar a imaturidade plaquetária foram utilizados os seguintes métodos:

- a. As plaquetas reticuladas foram analisadas pelo Sysmex XN-2000®: medida da IPF (porcentagem de plaquetas com alta intensidade de fluorescência) no canal reticulócito/plaqueta por citometria de fluxo, por meio de corante contendo polimetano e oxazine, o qual penetra na membrana celular e cora o RNA das plaquetas imaturas. As células marcadas passam por um cilindro de laser diodo semiconductor que mede a dispersão (volume celular) e a intensidade da fluorescência (conteúdo de RNA).
- b. Volume plaquetário médio: a contagem por impedância é baseada na análise dimensional, na qual as plaquetas são identificadas por seu tamanho. As células, incluindo as plaquetas, sequencialmente passam uma após outra através de um orifício aberto; porém, ao passar pelo orifício alteram a corrente elétrica que resulta em um sinal. O número de pulsos é proporcional ao de células contadas. O tamanho do pulso elétrico é diretamente proporcional ao tamanho (volume) da célula, o que permite a discriminação específica do tipo de célula com o uso de circuitos *threshold*. O histograma plaquetário é uma curva em que cada plaqueta é classificada e distribuída de acordo com seu tamanho. O VPM é diretamente

derivado da análise desta curva, sendo obtido pela divisão do plaquetócrito (PCT) pelo número de plaquetas.

5.3. Outras análises laboratoriais:

Dosagens de parâmetros bioquímicos que podem interferir com a agregabilidade plaquetária e trombogênese:

- a. Hemograma completo com contagem plaquetária total;
- b. Coagulograma completo;
- c. Fatores de coagulação sanguínea: Fator VII, VIIIc, IX e X;
- d. Fibrinogênio e Tempo de Trombina;
- e. Pesquisa de mutação da protrombina,
- f. Colesterol total e frações (LDL-Colesterol, HDL, triglicerídeos);
- g. Glicemia de jejum;
- h. Hemoglobina glicada;
- i. Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us);
- j. Cálcio total e iônico.

5.4. Análise de Doping urinário:

Para a análise toxicológica, foi utilizado uma amostra de urina e analisado por meio da cromatografia líquida associada à espectrometria de massa (LC/MS), visando o Controle da dopagem do seguinte grupo de substância: Grupo 5 – Agentes Anabolizantes (Esteróides Anabólicos Androgênicos) (22). Além disso será obtida a relação entre a concentração de testosterona e epitestosterona (T/E). Uma relação T/E maior que 6 indica uso excessivo de testosterona.

Foi coletada uma amostra de urina de todos os voluntários antes das avaliações laboratoriais. Para cada voluntário foi gerado um número de identificação, desta forma, foi garantido o anonimato e evitou-se possíveis contestações sobre a fidedignidade das dopagens. Todas as amostras foram armazenadas temporariamente em um freezer com temperatura de menos 20° graus Celsius e posteriormente enviadas para análise no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.5. Avaliação da capacidade cardiorrespiratória ao esforço máximo:

Foi realizado eletrocardiograma convencional de 12 derivações em repouso. A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida os indivíduos realizaram um teste de esforço cardiopulmonar em cicloergômetro eletromagnético (Via Sprint 150 P), seguindo protocolo em rampa, com velocidade de 60 rotações por minuto e incrementos de carga de 15 W a 30 W por minuto até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado utilizando-se eletrocardiógrafo (CardioSoft) com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi avaliada no repouso, a cada 2 minutos de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

Simultaneamente, a capacidade funcional cardiorrespiratória foi avaliada pela medida direta do consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$). O indivíduo estava conectado a um analisador de gases respiratórios computadorizado (Vyntus CPX – Pulmonary Function/Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument, Hoechberg, Alemanha) por meio de um sistema de válvula e traqueia, onde a ventilação pulmonar (VE) era medida por um sensor de fluxo a cada expiração do indivíduo, durante o esforço progressivo até a exaustão. Por meio de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e a produção de dióxido de carbono (VCO_2). O valor do VO_2 pico foi considerado o maior valor de VO_2 obtido no esforço máximo atingido, quando o paciente se encontrava em exaustão ou, não conseguia manter a dinâmica mecânica e velocidade do cicloergômetro entre 60 e 70 rotações por minuto. A partir da coleta de dados da resposta cardíaca e ventilatória foram determinados os momentos metabólicos durante o esforço, limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória, bem como, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$, importantes para avaliar a capacidade funcional individual e risco cardiovascular futuro.

5.6. Avaliação da composição corporal:

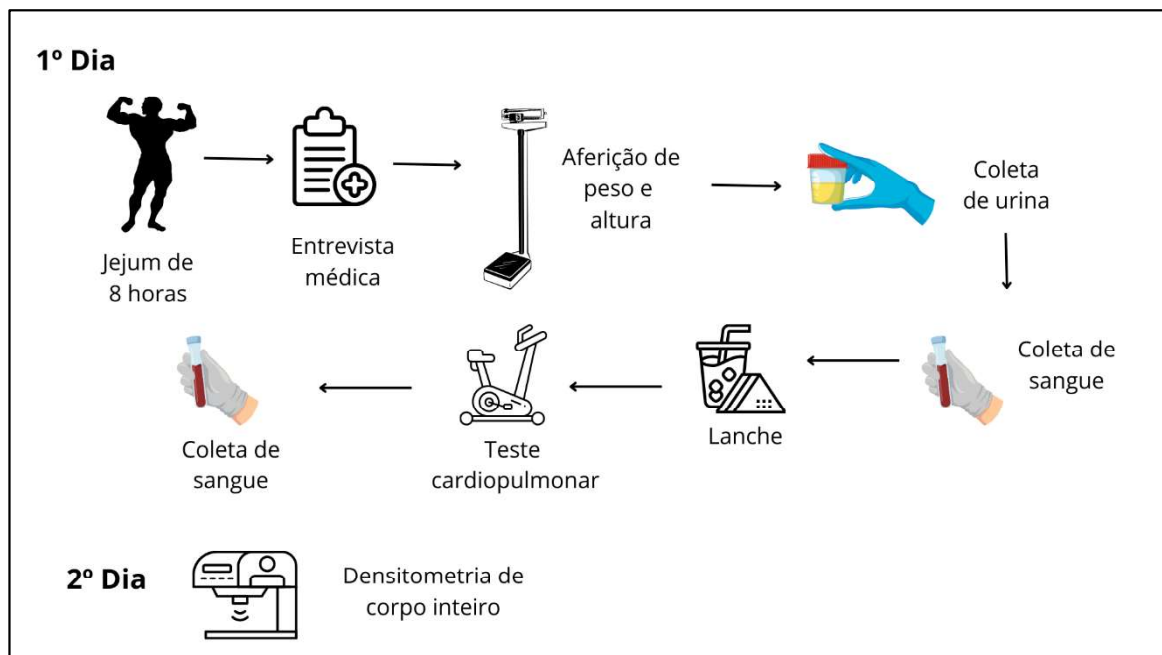
Foi realizado a densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA) para avaliar a composição corporal dos indivíduos. Trata-se de um procedimento de imagem, de alta tecnologia, que permite a quantificação da gordura e do

músculo, assim como, o conteúdo mineral ósseo e estruturas ósseas mais profundas do corpo.

O princípio da DXA baseia-se no fato de que as áreas de ossos e de tecidos moles podem ser penetradas até uma profundidade de aproximadamente 30 cm por dois picos distintos de energia provenientes de uma fonte de isótopos de alta afinidade – gadolínio 153 (Gd). A penetração é analisada por um detector de cintilação.

O exame foi realizado com o indivíduo deitado em decúbito dorsal sobre uma mesa, onde a fonte e o detector passaram através do corpo com uma velocidade relativamente lenta de 1 cm/s. O modelo utilizado neste estudo foi o DPX-IQ #5781 (Lunar Radiation, Madison, WI). Para permitir uma reconstrução da imagem dos tecidos subjacentes, permitindo a quantificação de conteúdo mineral ósseo, da massa gordurosa total e da massa corporal isenta de gordura, foi utilizado um software especializado para tal procedimento.

Figura 2 - Sequência de exames realizados em cada indivíduo.



6. Amostra:

Foram recrutados 38 indivíduos jovens, idade entre 18 e 45 anos, voluntários do sexo masculino, praticantes de musculação de alta intensidade ($>85\%$ de 1 repetição máxima). Os indivíduos foram pareados pela idade e divididos em dois grupos: 1. Grupo UEAA, 21 indivíduos usuários de EAA; 2. Grupo NUEAA, 17 indivíduos não usuários de EAA. Adicionalmente, incluímos um terceiro grupo controle composto por 18 indivíduos do sexo masculino, saudáveis e fisicamente ativos (realizavam menos de 150 minutos de exercício por semana) e com $IMC < 27$, também pareados pela idade. Totalizando 60 indivíduos estudados.

6.1. Critérios de inclusão:

- a. Idade ≥ 18 anos e ≤ 45 anos;
- b. Praticantes de musculação de alta intensidade (intensidade $> 85\%$ de uma repetição máxima) de 5 a 7 vezes por semana, aproximadamente 90 a 120 minutos diários;
- c. Usuários ativos de esteróides androgênicos anabolizantes há pelo menos 2 anos;
- d. Concordância em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

6.2. Critérios de exclusão:

- a. Qualquer condição que contraindique a realização de teste de esforço máximo;
- b. Doença cardiovascular pré-existente;
- c. Quadros infecciosos agudos;
- d. Disfunção plaquetária conhecida ou plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$ ou $> 450.000/\mu\text{L}$;
- e. Hepatopatia ou distúrbio da coagulação conhecidos;
- f. Hematócrito menor que 33% ;
- g. Clearance de Creatinina $< 30 \text{ mL/min./1,73m}^2$;
- h. Uso de medicação contínua;
- i. Tabagismo ativo.

7. Análise Estatística

Foram analisadas previamente a normalização da amostra por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov* (para amostras $n > 50$). Para a comparação da resposta da agregabilidade plaquetária, em dois momentos (antes e após exercício) caso os dados fossem não paramétricos foi utilizado o teste de *Kruskal Wallis* e a correção de *Bonferroni*. Quando os dados eram paramétricos foi aplicado a análise de variância de 2 caminhos (ANOVA two-Way).

Para a comparação dos dados basais (repouso) entre os 3 grupos, quando a distribuição era normal (modelo linear de Gauss para amostras independentes) foi utilizado a análise de variância de 1 caminho (ANOVA one-way). Foi admitido um $p < 0,05$ para significância estatística. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (IBM SPSS Statistics 23).

8. Resultados:

8.1. Características basais dos indivíduos:

8.1.1. Características físicas:

Foram incluídos 56 indivíduos do sexo masculino no estudo, distribuídos em três grupos: 21 usuários de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA), 17 não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA) e 18 controles. As características físicas dos participantes estão descritas na Tabela 1.

A idade média da amostra total foi de 31 ± 7 anos. O grupo UEAA apresentou idade significativamente maior que o grupo NUEAA (35 ± 5 vs. 28 ± 6 anos, $p=0,001$) e que o grupo Controle (35 ± 5 vs. 30 ± 7 anos, $p=0,042$). Não houve diferença significativa entre os grupos NUEAA e Controle.

Em relação ao peso corporal, os grupos UEAA e NUEAA apresentaram valores médios superiores aos do grupo Controle. Essa diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos NUEAA e Controle ($93,3 \pm 22,1$ vs. $79,9 \pm 9,6$ kg; $p=0,044$), enquanto a comparação entre UEAA e Controle demonstrou apenas tendência à significância estatística. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à altura.

O índice de massa corporal foi significativamente maior no grupo UEAA em comparação ao grupo Controle ($29,4 \pm 3,1$ vs. $25,9 \pm 3,4$ kg/m²; $p=0,002$), indicando maior massa corporal relativa nesse grupo. Não houve diferença significativa entre UEAA e NUEAA, nem entre NUEAA e Controle.

A densidade mineral óssea de corpo total (BMD total) foi significativamente maior no grupo NUEAA em comparação ao grupo Controle ($1,4 \pm 0,1$ vs. $1,2 \pm 0,1$ g/cm², $p=0,016$). Em relação à gordura corporal total, o grupo Controle apresentou valores significativamente maiores que os grupos UEAA ($23,4 \pm 6,3$ vs. $11,6 \pm 5,9$ kg; $p<0,001$) e NUEAA ($23,4 \pm 6,3$ vs. $15,3 \pm 6,3$ kg; $p=0,002$). A diferença entre UEAA e NUEAA não atingiu significância estatística, embora o grupo NUEAA tenha apresentado média numericamente maior.

O percentual de gordura corporal total diferiu significativamente entre os três grupos, com menores valores no grupo UEAA, valores intermediários no grupo NUEAA e maiores valores no grupo Controle. As comparações demonstraram diferença

significativa entre UEAA e NUEAA ($12,4 \pm 4,6$ vs. $17,2 \pm 5,7\%$; $p=0,024$), UEAA e Controle ($12,4 \pm 4,6$ vs. $28,1 \pm 5,0\%$; $p<0,001$) e NUEAA e Controle ($17,2 \pm 5,7$ vs. $28,1 \pm 5,0\%$; $p<0,001$).

A massa livre de gordura foi maior no grupo UEAA, seguida pelo grupo NUEAA, enquanto o grupo Controle apresentou os menores valores. As diferenças foram estatisticamente significativas entre UEAA e NUEAA ($76,4 \pm 9,8$ vs. $68,5 \pm 5,4$ Kg, $p=0,010$) e entre NUEAA e Controle ($68,5 \pm 5,4$ vs. $55,7 \pm 5,2$ Kg, $p<0,001$).

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
Idade (anos)	$35 \pm 5^{*a}$	$28 \pm 6^{*}$	30 ± 7^a	$p=0,001^{*}$ $p=0,042^a$
Altura (cm)	$176,1 \pm 7,1$	$172,5 \pm 25,5$	$175,5 \pm 5,7$	NS
Peso (Kg)	$91,4 \pm 13,4$	$93,3 \pm 22,1^{*}$	$79,9 \pm 9,6^{*}$	$p=0,044^{*}$
IMC (Kg/m²)	$29,4 \pm 3,1^{*}$	$27,5 \pm 2,2$	$25,9 \pm 3,4^{*}$	$p=0,002^{*}$
BMD (g/cm²)	$1,3 \pm 0,1$ (n=19)	$1,4 \pm 0,1$ (n=15) [*]	$1,2 \pm 0,1$ (n=15) [*]	$p=0,016^{*}$
Gordura (kg)	$11,6 \pm 5,9^{*}$ (n=19)	$15,3 \pm 6,3^a$ (n=15)	$23,4 \pm 6,3^{*a}$ (n=15)	$p<0,001^{*}$ $p=0,002^a$
% gordura total	$12,4 \pm 4,6^{*a}$ (n=19)	$17,2 \pm 5,7^{*b}$ (n=15)	$28,1 \pm 5,0$ (n=15) ^{a b}	$p=0,024^{*}$ $p<0,001^a$ $p<0,001^b$
Massa livre de gordura (kg)	$76,4 \pm 9,8^{*}$ (n=19)	$68,5 \pm 5,4^{*a}$ (n=15)	$55,7 \pm 5,2^a$ (n=15)	$p=0,010^{*}$ $p<0,001^a$

Tabela 1 – Características físicas dos indivíduos

Os valores estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão. UEAA: usuários de esteroides androgênicos anabolizantes; NUEAA: não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes; IMC: índice de massa corporal; BMD: Densidade mineral óssea. NS: não significante.

8.1.2. Características metabólicas:

As características metabólicas estão descritas na Tabela 2. Os níveis de colesterol total foram semelhantes entre os três grupos. Em relação ao colesterol HDL (HDL-c) houve diferença altamente significativa: o grupo UEAA apresentou valores menores que os grupos NUEAA ($28,0 \pm 10,3$ vs. $44,2 \pm 7,1$ mg/dL, $p<0,001$) e Controle ($28,0 \pm 10,3$

vs. $48,5 \pm 11,3$ mg/dL, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre NUEAA e Controle.

Embora os valores médios de colesterol LDL (LDL-c) e não-HDL tenham sido numericamente maiores no grupo UEAA, essas diferenças não alcançaram significância estatística. Os níveis de triglicerídeos foram semelhantes entre os grupos.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à glicemia de jejum. Entretanto, o grupo UEAA apresentou valores de hemoglobina glicada significativamente menores que o grupo Controle ($4,9 \pm 0,2$ vs. $5,3 \pm 0,4\%$, $p = 0,005$). Não foram observadas diferenças significativas entre UEAA e NUEAA, nem entre NUEAA e Controle.

Os valores de proteína C reativa (PCR) ultrasensível foram numericamente maiores no grupo UEAA, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 2 – Características metabólicas

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
Colesterol total (mg/dL)	$170,7 \pm 44,5$	$166,9 \pm 29,6$	$174,5 \pm 28,5$	NS
HDL-c (mg/dL)	$28,0 \pm 10,3^{*a}$	$44,2 \pm 7,1^{*}$	$48,5 \pm 11,3^a$	$p < 0,001^{*}$ $p < 0,001^a$
LDL-c (mg/dL)	$129,1 \pm 44,4$	$108,3 \pm 29,2$	$109,9 \pm 25,2$	NS
Não HDL (mg/dL)	$143,1 \pm 46,0$	$122,6 \pm 29,0$	$126,0 \pm 28,3$	NS
Triglicérides (mg/dL)	$69,3 \pm 19,0$	$72,1 \pm 25,0$	$80,0 \pm 30,7$	NS
Glicose (mg/dL)	$84,8 \pm 8,8$	$85,0 \pm 5,2$	$88,1 \pm 10,3$	NS
Hemoglobina glicada (%)	$4,9 \pm 0,2^{*}$	$5,2 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,4^{*}$	$p = 0,005^{*}$
PCR ultrasensível (mg/dL)	$3,9 \pm 5,6$	$2,6 \pm 3,3$	$1,3 \pm 1,7$	NS

Os valores estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão. HDL-c: High density lipoprotein colesterol; LDL-c: low density lipoprotein colesterol. PCR: Proteína C Reativa. NS: não significativo.

8.1.3. Características hematológicas e hemostáticas:

Os perfis hematológico e hemostático estão descritos na Tabela 3. O grupo UEAA apresentou contagem eritrocitária basal significativamente maior que os grupos NUEAA ($5,9 \pm 0,53$ vs. $5,3 \pm 0,3$ milhões/mm³, $p = 0,001$) e Controle ($5,9 \pm 0,53$ vs. $5,2$

$\pm 0,4$ milhões/ mm^3 , $p < 0,001$). Os grupos NUEAA e Controle foram semelhantes entre si.

Os valores basais de hemoglobina também foram significativamente maiores no grupo UEAA em comparação aos grupos NUEAA e Controle ($17,3 \pm 1,5$ vs. $15,7 \pm 0,6$ vs. $15,6 \pm 0,8$ g/dL, $p < 0,001$), porém sem diferença significativa entre NUEAA e Controle. De forma semelhante, o hematócrito basal foi significativamente maior no grupo UEAA em comparação aos grupos NUEAA ($52,7 \pm 4,4$ vs. $47,0 \pm 2,0\%$, $p < 0,001$) e Controle ($52,7 \pm 4,4$ vs. $46,7 \pm 3,0\%$, $p < 0,001$), sem diferença significativa entre NUEAA e Controle.

O grupo UEAA apresentou maior contagem de leucócitos totais em relação aos demais grupos, com diferença significativa em comparação aos grupos NUEAA ($7009,0 \pm 1311,9$ vs. $5460,6 \pm 1270,7/\text{mm}^3$, $p = 0,007$) e Controle ($7009,0 \pm 1311,9$ vs. $5836,1 \pm 1763,4/\text{mm}^3$; $0,048$). Também foi observada maior contagem absoluta de neutrófilos no grupo UEAA em comparação aos grupos NUEAA ($4552,8 \pm 1077,1$ vs. $2863,3 \pm 1041,9/\text{mm}^3$, $p = 0,001$) e Controle ($4552,8 \pm 1077,1$ vs. $3051,3 \pm 1636,3/\text{mm}^3$, $p = 0,002$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos eosinófilos e basófilos.

Em relação aos linfócitos, o grupo UEAA apresentou os menores valores absolutos, com diferença significativa em comparação ao grupo Controle ($1633,0 \pm 319,4$ vs. $2046,7 \pm 529,9/\text{mm}^3$, $p = 0,032$). Adicionalmente, o grupo UEAA apresentou valores absolutos de monócitos significativamente maiores que o grupo NUEAA ($596,1 \pm 171,9$ vs. $422,0 \pm 105,7/\text{mm}^3$, $p = 0,025$).

Apesar de o grupo UEAA apresentar contagem média de plaquetas numericamente maior, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O volume plaquetário médio (VPM) foi significativamente maior no grupo Controle em comparação ao grupo UEAA ($10,7 \pm 0,6$ vs. $9,9 \pm 0,1$ fL, $p = 0,024$). A comparação entre UEAA e NUEAA demonstrou tendência à significância estatística. O percentual de plaquetas reticuladas não diferiu significativamente entre os grupos.

Em relação aos fatores de coagulação VII e VIIIc, não houve diferença significativa entre os grupos. O grupo UEAA apresentou níveis significativamente maiores de Fator X em comparação ao grupo NUEAA ($104,2 \pm 17,4$ vs. $89,9 \pm 11,0\%$, $p = 0,010$). O Fator IX também foi significativamente maior no grupo UEAA que nos grupos NUEAA

($116,4 \pm 17,8$ vs. $95,0 \pm 16,7\%$, $p=0,001$) e Controle ($116,4 \pm 17,8$ vs. $100,1 \pm 15,1\%$, $p=0,012$). Não houve diferença significativa entre NUEAA e Controle.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos valores de cálcio sérico ou aos parâmetros do coagulograma, incluindo tempo de protrombina (TP), atividade de protrombina (AP), relação paciente/normal, razão normalizada internacional (RNI), tempo de trombina (TT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).

Tabela 3 – Características hematológicas e hemostáticas

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
Eritrócitos (milhões/mm3)	5,9 ± 0,53 ^{*,a}	5,3 ± 0,3 [*] (n=16)	5,2 ± 0,4 ^a	p=0,001 [*] p<0,001 ^a
Hemoglobina (g/dL)	17,3 ± 1,5 ^{*,a}	15,7 ± 0,6 [*] (n=16)	15,6 ± 0,8 ^a	p<0,001 [*] p<0,001 ^a
Hematócrito (%)	52,7 ± 4,4 ^{*,a}	47,0 ± 2,0 [*] (n=16)	46,7 ± 3,0 ^a	p<0,001 [*] p<0,001 ^a
Global de leucócitos (/mm3)	7009,0 ± 1311,9 ^{*,a}	5460,6 ± 1270,7 [*] (n=16)	5836,1 ± 1763,4 ^a	p=0,007 [*] p=0,048 ^a
Neutrófilos (/mm3)	4552,8 ± 1077,1 ^{*,a}	2863,3 ± 1041,9 [*] (n=16)	3051,3 ± 1636,3 ^a	p=0,001 [*] p=0,002 ^a
Eosinófilos (/mm3)	175,5 ± 87,4	167,9 ± 89,5 (n=16)	127,5 ± 129,6	NS
Basófilos (/mm3)	51,8 ± 39,6	44,6 ± 32,4 (n=16)	42,5 ± 32,2	NS
Linfócitos (/mm3)	1633,0 ± 319,4 [*]	1962,6 ± 601,9 (n=16)	2046,7 ± 529,9 [*]	p=0,032 [*]
Monócitos (/mm3)	596,1 ± 171,9 [*]	422,0 ± 105,7 [*] (n=16)	568,1 ± 259,6	p=0,025
Contagem de Plaquetas (/mm3)	242809,5 ± 64541,1	233500,0 ± 54852,5 (n=16)	223000,0 ± 46330,0	NS
VPM (fL)	9,9 ± 0,1 [*]	10,6 ± 1,0 (n=16)	10,7 ± 0,6 [*]	p=0,024 [*]
Porcentagem de Plaquetas Reticuladas (% rP)	4,7 ± 2,6 (n=20)	3,6 ± 2,4 (n=15)	4,4 ± 1,6 (n=14)	NS
Fator VII (%)	81,8 ± 19,6	80,6 ± 13,4	84,6 ± 16,7	NS
Fator VIIIc (%)	177,2 ± 60,4	159,0 ± 76,0 (n=16)	139,5 ± 56,2	NS
Fator IX (%)	116,4 ± 17,8 ^{*,a}	95,0 ± 16,7 [*]	100,1 ± 15,1 ^a	p=0,001 [*] p=0,012 ^a
Fator X (%)	104,2 ± 17,4 [*]	89,9 ± 11,0 [*]	96,3 ± 12,6	p=0,010 [*]
Cálcio soro (mg/dL)	9,6 ± 0,5 (n=20)	9,6 ± 0,4	9,5 ± 0,4	NS
TP	14,0 ± 1,1 (n=20)	14,2 ± 10,9	14,3 ± 1,0	NS
AP	91,4 ± 10,9 (n=20)	89,3 ± 7,5	88,3 ± 9,7	NS
Relação Paciente/Normal	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	NS

	(n=20)		
	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)
			p
RNI	1,1 ± 1,0 (n=20)	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1 NS
TT	18,3 ± 3,2 (n=20)	18,0 ± 0,1	17,7 ± 1,4 NS
TTPA	33,5 ± 3,2 (n=20)	34,1 ± 2,7	34,3 ± 2,5 NS
Relação Paciente/Normal	1,0 ± 0,1 (n=20)	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1 NS

Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. VPM: volume plaquetário médio; TP: tempo de protrombina; AP: atividade de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TT: tempo de trombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada. NS: não significante.

9.1.4 Características cardiorrespiratórias e hemodinâmicas:

As características cardiorrespiratórias e hemodinâmicas estão descritas na tabela 4. O VO_2 pico absoluto foi maior nos grupos UEAA e NUEAA em comparação ao grupo Controle. O grupo UEAA apresentou valores significativamente superiores aos do Controle ($3,3 \pm 0,4$ vs. $2,6 \pm 0,4$ L/min; $p=0,001$), assim como o grupo NUEAA ($3,2 \pm 0,5$ vs. $2,6 \pm 0,4$ L/min; $p = 0,001$).

Para o VO_2 pico relativo, observou-se diferença significativa apenas entre UEAA e Controle, com maior capacidade aeróbia relativa no grupo UEAA ($37,2 \pm 5,5$ vs. $32,6 \pm 5,3$ mL/kg/min; $p = 0,027$).

O percentual do VO_2 pico predito foi maior no grupo UEAA em comparação ao Controle ($94,8 \pm 13,1\%$ vs. $79,3 \pm 13,7\%$; $p = 0,001$). Observou-se tendência a valores superiores no grupo UEAA em relação ao NUEAA, porém sem significância estatística ($p = 0,109$).

A ventilação máxima ($\text{VE}_{\text{máx}}$) foi maior nos grupos UEAA e NUEAA em comparação ao Controle. As diferenças foram significativas tanto para UEAA vs. Controle ($132,1 \pm 14,6$ vs. $102,3 \pm 22,1$ L/min; $p<0,001$) quanto para NUEAA vs. Controle ($118,3 \pm 19,0$ vs. $102,3 \pm 22,1$ L/min; $p=0,042$).

O VE/VCO_2 slope foi significativamente maior no grupo UEAA em comparação ao NUEAA ($31,2 \pm 3,1$ vs. $28,7 \pm 2,7$; $p = 0,041$). Não houve diferença significativa entre UEAA e Controle, nem entre NUEAA e Controle.

O pulso de O_2 foi significativamente maior nos grupos UEAA e NUEAA em comparação ao grupo Controle. As diferenças foram observadas entre UEAA e Controle ($20,0 \pm 3,1$ vs. $14,6 \pm 2,9$ mL/batimento; $p<0,001$) e entre NUEAA e Controle ($18,3 \pm 2,7$ vs. $14,6 \pm 2,9$ mL/batimento; $p=0,001$).

O quociente respiratório (RQ) foi significativamente maior no grupo Controle em comparação aos grupos UEAA ($1,2 \pm 0,1$ vs. $1,1 \pm 0,1$, $p=0,008$) e NUEAA ($1,2 \pm 0,1$ vs. $1,1 \pm 0,1$, $p=0,030$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo total de duração do teste.

Em relação a carga máxima atingida (Watts), os grupos UEAA e NUEAA apresentaram desempenho superior ao grupo Controle. A potência máxima foi

significativamente maior no grupo UEAA em comparação ao Controle ($293,8 \pm 34,7$ vs. $238,9 \pm 37,0$ W; $p < 0,001$), bem como no grupo NUEAA em comparação ao Controle ($288,2 \pm 39,2$ vs. $238,9 \pm 37,0$ W; $p = 0,001$). Não houve diferença significativa entre UEAA e NUEAA.

A frequência cardíaca (FC) de repouso foi maior no grupo UEAA em comparação ao NUEAA ($84,4 \pm 10,2$ vs. $71,5 \pm 13,0$ bpm; $p = 0,004$). Não houve diferença significativa entre UEAA e Controle, nem entre NUEAA e Controle. A FC máxima e o percentual da FC máxima prevista não diferiram significativamente entre os grupos.

As pressões arteriais em repouso e no pico do esforço foram semelhantes entre os grupos. No entanto, observou-se tendência a maior pressão arterial sistólica (PAS) de repouso no grupo UEAA em comparação ao Controle ($119,5 \pm 10,2$ vs. $112,2 \pm 8,8$ mmHg; $p = 0,095$)

Tabela 4 – Características cardiorrespiratórias dos indivíduos.

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
VO2 pico (L/min)	3,3 ± 0,4*	3,2 ± 0,5 ^a	2,6 ± 0,4* ^a	p<0,001* p=0,001 ^a
VO2 pico (mL/Kg/min)	37,2 ± 5,5*	36,4 ± 5,0	32,6 ± 5,3*	p=0,027*
VO2 pico predito (%)	94,8 ± 13,1*	85,7 ± 11,7	79,3 ± 13,7*	p=0,001*
VE máx (L/min)	132,1 ± 14,6*	118,3 ± 19,0 ^a	102,3 ± 22,1* ^a	p<0,001* p=0,042 ^a
VE/VCO2 Slope	31,2 ± 3,1*	28,7 ± 2,7*	30,2 ± 3,6	p=0,041*
Pulso de oxigênio (mL/bpm)	20,0 ± 3,1*	18,3 ± 2,7 ^a	14,6 ± 2,9* ^a	p<0,001* p=0,001 ^a
RQ	1,1 ± 0,1*	1,1 ± 0,1 ^a	1,2 ± 0,1* ^a	p=0,008* p=0,030 ^a
Tempo (segundos)	726,8 ± 110,8	697,0 ± 121,3	660,8 ± 100,0	NS
Watts (W)	293,8 ± 34,7*	288,2 ± 39,2 ^a	238,9 ± 37,0* ^a	p<0,001* p=0,001 ^a
Resposta hemodinâmica				
FC repouso (bpm)	84,4 ± 10,2*	71,5 ± 13,0*	77,2 ± 12,0	p=0,004*
FC máxima (bpm)	170,2 ± 13,4	174,2 ± 11,2	177,2 ± 11,5	NS
FC máxima (%)	91,7 ± 6,4	90,4 ± 6,1	93,0 ± 5,5	NS
PAS repouso (mmHg)	119,5 ± 10,2	115,3 ± 11,8	112,2 ± 8,8	NS
PAD repouso (mmHg)	77,6 ± 7,7	74,7 ± 8,7	75,0 ± 7,8	NS
PAS máxima (mmHg)	199,5 ± 15,0	185,9 ± 19,0	193,9 ± 26,8	NS
PAD máxima (mmHg)	82,0 ± 11,7	77,0 ± 9,8	77,7 ± 8,8	NS

Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. VO2 pico: consumo de oxigênio no pico do esforço; RQ: quociente respiratório; VE máx: ventilação máxima; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. NS: não significante.

8.2. Avaliação da resposta ao esforço:

8.2.1. Avaliação da agregação plaquetária:

A análise da agregação plaquetária induzida por colágeno foi realizada em 17 indivíduos do grupo UEAA, 11 do grupo NUEAA e 8 do grupo Controle.

Os testes de agregação plaquetária realizados com os agonistas ADP, colágeno e ácido araquidônico, não demonstraram aumento significativo após o exercício físico máximo. A única exceção foi observada na resposta à adrenalina no grupo Controle, que apresentou aumento significativo após o exercício ($73,5 \pm 7,3$ vs. $86,0 \pm 5,7\%$, $t=0,042$). Entretanto, essa diferença não se manteve significativa na análise post hoc.

De forma semelhante, não foram observadas alterações significativas no slope das curvas de agregação plaquetária após o exercício. Esses dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Resultados da agregação plaquetária antes e após uma sessão de exercício físico máximo.

	UEAA (n=21)			NUEAA (n=17)			Controle (n=18)			
	Pré	Pós	†	Pré	Pós	†	Pré	Pós	†	p
ADP 5 µM	88,7 ± 3,5	87,8 ± 2,5	NS	84,1 ± 4,6	87,1 ± 3,3	NS	91,4 ± 5,4	92,9 ± 4,0	NS	
ADP Slope	142,6 ± 6,0	135,5 ± 5,7	NS	137,4 ± 7,3	133,3 ± 7,1	NS	154,1 ± 8,6	143,1 ± 8,3	NS	
Adrenalina 5 µM	84,3 ± 4,7	82,4 ± 3,7	NS	86,3 ± 6,2	87,8 ± 4,8	NS	73,5 ± 7,3	86,0 ± 5,7	†=0,042	NS
Adrenalina Slope	65,4 ± 5,1	75,3 ± 7,5	NS	68,7 ± 6,4	78,7 ± 9,3	NS	57,3 ± 7,5	80,6 ± 11,0	NS	
Ác. Araquidônico 500 µg/MI	92,1 ± 0,7	90,3 ± 0,9	NS	90,3 ± 0,9	89,7 ± 1,1	NS	91,9 ± 1,1	90,9 ± 1,4	NS	
Ác. Araquidônico Slope	120,8 ± 8,0	116,1 ± 7,1	NS	127,6 ± 9,9	125,1 ± 8,8	NS	143,5 ± 11,6	118,8 ± 10,4	NS	
Colágeno 1 µg/mL	79,1 ± 3,7 (n=17)	80,3 ± 1,9 (n=17)	NS	82,0 ± 4,9 (n=11)	79,2 ± 2,6 (n=11)	NS	81,5 ± 5,8 (n=8)	77,2 ± 3,0 (n=8)	NS	
Colágeno 5 µg/mL	86,6 ± 1,2 (n=17)	82,9 ± 1,7 (n=17)	NS	87,3 ± 1,6 (n=11)	83,3 ± 1,8 (n=11)	NS	86,5 ± 41,9 (n=8)	83,3 ± 2,1 (n=8)	NS	
Colágeno Slope	118,1 ± 4,4 (n=17)	114,7 ± 6,0 (n=17)	NS	129,2 ± 5,4 (n=11)	101,4 ± 7,5 (n=11)	NS	134,5 ± 6,4 (n=8)	113,0 ± 8,8 (n=8)	NS	

Os valores estão apresentados como média ± erro padrão. ADP: adenosina difosfato; slope: relação entre a amplitude (%) e o tempo (segundos) da reação. f: diferença intragrupo.
 *: diferença entre os grupos. p<0,05. NS: não significante.

8.2.2. Avaliação hematológica e hemostática

A análise dos parâmetros hematológicos e hemostáticos foi realizada em 20 indivíduos do grupo UEAA, 15 indivíduos do grupo NUEAA e 17 do grupo Controle. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 6 e 7.

O exercício físico máximo promoveu aumento da contagem de eritrócitos nos três grupos, com significância estatística apenas nos grupos NUEAA ($5,2 \pm 0,1$ vs. $5,5 \pm 0,1$ milhões/mm³, $t=0,004$) e Controle ($5,4 \pm 0,1$ vs. $5,7 \pm 0,2$ milhões/mm³, $t=0,001$). Entretanto, a análise post hoc não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Os níveis de hemoglobina aumentaram significativamente nos três grupos após o exercício (UEAA: $17,1 \pm 0,3$ vs. $17,4 \pm 0,3$ g/dL, $t=0,044$; NUEAA: $15,4 \pm 0,5$ vs. $16,0 \pm 0,4$ g/dL, $t < 0,001$; Controle: $15,8 \pm 0,5$ vs. $16,7 \pm 0,5$, $t < 0,001$). A análise post hoc demonstrou diferença significativa entre UEAA e NUEAA tanto no momento pré-exercício ($p=0,015$) quanto no pós-exercício ($p=0,028$).

De modo semelhante, houve aumento significativo do hematócrito nos três grupos após o exercício (UEAA: $51,9 \pm 1,0$ vs. $53,2 \pm 0,9\%$, $t=0,040$; NUEAA: $46,8 \pm 1,4$ vs. $48,8 \pm 1,2\%$, $t=0,014$; Controle: $47,8 \pm 1,7$ vs. $50,8 \pm 1,4\%$, $t=0,003$). A análise post hoc evidenciou diferença significativa entre UEAA e NUEAA no pré-exercício ($p=0,029$) e no pós-exercício ($p=0,027$).

A contagem global de leucócitos aumentou significativamente nos três grupos após o exercício (UEAA: $7257,5 \pm 409,3$ vs. $9070,0 \pm 575,6$ /mm³; $t < 0,001$; NUEAA: $5537,1 \pm 535,9$ vs. $7641,4 \pm 753,7$ /mm³; $t < 0,001$; Controle: $5866,0 \pm 634,1$ vs. $7780,0 \pm 891,8$ /mm³, $t=0,003$). No entanto, a análise post hoc não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Na análise dos subtipos leucocitários em valores absolutos, observou-se aumento significativo da contagem de neutrófilos nos grupos UEAA ($4753,3 \pm 293,8$ vs. $6034,6 \pm 548,2$ /mm³, $t=0,003$) e NUEAA ($2718,1 \pm 384,7$ vs. $4605,0 \pm 718,0$ /mm³, $t=0,001$). A análise post hoc mostrou diferença significativa entre UEAA e NUEAA no pré-exercício ($p=0,001$). A contagem de linfócitos também aumentou significativamente nos grupos UEAA ($1654,1 \pm 160,2$ vs. $2120,7 \pm 175,3$ /mm³, $t=0,021$) e Controle ($2324,4 \pm 248,2$ vs. $3080,4 \pm 271,6$ /mm³, $t=0,017$). Na comparação entre os grupos, observou-se diferença significativa entre UEAA e Controle no pós-exercício ($p=0,022$). Houve

aumento significativo dos monócitos nos três grupos (UEAA: $598,0 \pm 44,2$ vs. $696,1 \pm 53,0/\text{mm}^3$, $t=0,002$; NUEAA: $450,1 \pm 57,8$ vs. $547,1 \pm 69,4/\text{mm}^3$, $t=0,013$; Controle: $564,2 \pm 68,5$ vs. $693,8 \pm 82,1$, $t=0,006$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc. Para eosinófilos e basófilos, não foram observadas diferenças significativas após o exercício.

A contagem de plaquetas aumentou significativamente nos grupos UEAA ($247500,0 \pm 17195,3$ vs. $283833,3 \pm 18698,2/\text{mm}^3$, $t<0,001$) e Controle ($233000,0 \pm 26638,9$ vs. $261200,0 \pm 28967,2/\text{mm}^3$, $t=0,026$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc. O volume plaquetário médio (VPM) apresentou redução significativa após o exercício apenas no grupo Controle ($10,3 \pm 0,3$ vs. $10,1 \pm 0,4$ fL, $t=0,032$), também sem diferença significativa entre os grupos. A porcentagem de plaquetas reticuladas não apresentou alteração significativa.

Os níveis de Cálcio total aumentaram significativamente nos três grupos (UEAA: $9,6 \pm 0,1$ vs. $10,0 \pm 0,1$ mg/dL, $t<0,001$; NUEAA: $9,7 \pm 0,2$ vs. $10,0 \pm 0,2$ mg/dL, $t=0,012$; Controle: $9,8 \pm 0,2$ vs. $10,3 \pm 0,2$ mg/dL, $t=0,001$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc. O cálcio ionizado aumentou significativamente nos grupos UEAA ($1,2 \pm 0,1$ vs. $1,3 \pm 0,1$ mmol/L, $t=0,003$) e Controle ($1,2 \pm 0,0$ vs. $1,3 \pm 0,0$ mmol/L, $t=0,043$), também sem diferença significativa entre os grupos.

A PCR ultrasensível aumentou significativamente apenas no grupo UEAA ($3,2 \pm 0,8$ vs. $3,6 \pm 0,9$ mg/dL, $t=0,035$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc.

Em relação ao coagulograma, o tempo de protrombina (TP) aumentou significativamente apenas no grupo UEAA ($14,0 \pm 0,3$ vs. $14,3 \pm 0,3$ s, $t=0,018$), sem diferença significativa entre os grupos. De forma semelhante, a atividade de protrombina (AP) e a relação paciente/normal apresentaram diferenças significativas após o exercício apenas no grupo UEAA ($91,7 \pm 3,4$ vs. $88,7 \pm 3,1\%$, $t=0,020$; $1,1 \pm 0,2$ vs. $1,1 \pm 0,2$, $t=0,021$ respectivamente), porém sem diferença entre os grupos na análise post hoc.

Os valores de RNI não apresentaram diferença significativa após o exercício. O tempo de trombina (TT) apresentou diferença significativa apenas no grupo Controle

($18,9 \pm 0,5$ vs. $17,6 \pm 0,4$, $t=0,015$), sem diferença significativa entre os grupos. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) reduziu significativamente após o exercício nos três grupos (UEAA: $33,9 \pm 0,8$ vs. $31,6 \pm 0,8$ s, $t=0,004$; NUEAA: $34,0 \pm 1,0$ vs. $30,4 \pm 1,0$, $t=0,001$; Controle: $36,0 \pm 1,2$ vs. $31,8 \pm 1,3$ s, $t=0,001$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc. De forma semelhante, a relação paciente/normal do TTPA também apresentou redução significativa nos três grupos (UEAA: $1,0 \pm 0,0$ vs. $0,9 \pm 0,0$, $t<0,001$; NUEAA: $1,0 \pm 0,0$ vs. $0,9 \pm 0,0$, $t<0,001$; Controle: $1,0 \pm 0,0$ vs. $1,0 \pm 0,0$, $t=0,004$), mas sem diferença entre os grupos.

Os níveis de fibrinogênio aumentaram significativamente nos três grupos após o exercício (UEAA: $275,7 \pm 14,2$ vs. $289,7 \pm 16,3$ mg/dL, $t=0,003$; NUEAA: $295,6 \pm 18,6$ vs. $308,7 \pm 21,3$, $t=0,023$; Controle: $268,8 \pm 22,0$ vs. $288,8 \pm 25,2$, $t=0,005$), sem diferença significativa entre os grupos na análise post hoc.

Tabela 6 - Resultados do hemograma e plaquetas reticuladas antes e após uma sessão de exercício físico máximo.

38													
UEAA (n=20)						NUEAA (n=15)						Controle (n=17)	
	Pré	Pós	t	Pré	Pós	t	Pré	Pós	t	Pré	Pós	t	p
Eritrócitos (milhões/mm3)	5,6 ± 0,12	5,8 ± 0,1	NS	5,2 ± 0,1	5,5 ± 0,1	t =0,004	5,4 ± 0,1	5,7 ± 0,2	t =0,001				NS
Hemoglobina (g/dL)	17,1 ± 0,3*	17,4 ± 0,3*	t=0,044	15,4 ± 0,5*	16,0 ± 0,4*	t <0,001	15,8 ± 0,5	16,7 ± 0,5	t <0,001				p=0,015* p=0,028*
Hematócrito (%)	51,9 ± 1,0*	53,2 ± 0,9*	t=0,040	46,8 ± 1,4*	48,8 ± 1,2*	t=0,014	47,8 ± 1,7	50,8 ± 1,4	t=0,003				p=0,029* p=0,027*
Global de leucócitos (/mm3)	7257,5 ± 409,3	9070,0 ± 575,6	t<0,001	5537,1 ± 535,9	7641,4 ± 753,7	t<0,001	5866,0 ± 634,1	7780,0 ± 891,8	t=0,003				NS
Neutrófilos (/mm3)	4753,3 ± 293,8**	6034,6 ± 548,2	t=0,003	2718,1 ± 384,7*	4605,0 ± 718,0	t=0,001	2777,8 ± 455,2*	3717,8 ± 849,6	NS				p=0,001* p=0,005*
Eosinófilos (/mm3)	200,5 ± 31,8	172,4 ± 41,8	NS	138,0 ± 41,7	102,7 ± 54,8	NS	152,6 ± 49,3	210,4 ± 64,8	NS				
Basófilos (/mm3)	51,8 ± 8,8	46,0 ± 13,8	NS	35,8 ± 11,5	60,7 ± 18,0	NS	46,8 ± 13,7	60,2 ± 21,4	NS				
Linfócitos (/mm3)	1654,1 ± 160,2	2120,7 ± 175,3*	t=0,021	2195,1 ± 209,7	2326,1 ± 229,6	NS	2324,4 ± 248,2	3080,4 ± 271,6*	t=0,017				p=0,022*
Monócitos (/mm3)	598,0 ± 44,2	696,1 ± 53,0	t=0,002	450,1 ± 57,8	547,1 ± 69,4	t=0,013	564,2 ± 68,5	693,8 ± 82,1	t=0,006				NS
Contagem de Plaquetas (/mm3)	247500,0 ± 17195,3	283833,3± 18698,2	t<0,001	247000,0 ± 22513,9	262142,9 ± 24481,7	NS	233000,0 ± 26638,9	261200,0 ± 28967,2	t=0,026				NS
VPM	9,9 ± 0,2	9,9 ± 0,2	NS	10,4 ± 0,3	10,3 ± 0,3	NS	10,3 ± 0,3	10,1 ± 0,4	t=0,032				NS
Porcentagem de Plaquetas Reticuladas (% rP)	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,6	NS	3,0 ± 0,7	3,4 ± 0,8	NS	4,6 ± 0,9	4,7 ± 1,0	NS				

Os valores estão apresentados como média ± erro padrão. VPM: volume plaquetário médio. NS: não significante

Tabela 7 - Resultados dos parâmetros hemostáticos antes e após uma sessão de exercício físico máximo.

	UEAA (n=21)			NUEAA (n=17)			Controle (n=18)			
	Pré	Pós	t	Pré	Pós	t	Pré	Pós	t	p
Cálcio soro (mg/dL)	9,6 ± 0,1 (n=20)	10,0 ± 0,1 (n=20)	t<0,001	9,7 ± 0,2 (n=15)	10,0 ± 0,2 (n=15)	t=0,012	9,8 ± 0,2	10,3 ± 0,2	t=0,001	NS
Cálcio ionizado (mMol/L)	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	t=0,003	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	NS	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,0	t=0,043	NS
PCR ultrasensível (mg/dL)	3,2 ± 0,8	3,6 ± 0,9	t=0,035	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,2	NS	0,7 ± 1,2	0,7 ± 1,5	NS	NS
TP (seg)	14,0 ± 0,3 (n=20)	14,3 ± 0,3 (n=20)	t=0,018	14,0 ± 0,4	14,2 ± 0,4	NS	14,4 ± 0,5	14,6 ± 0,5	NS	NS
AP (%)	91,7 ± 3,4 (n=20)	88,7 ± 3,1 (n=20)	t=0,020	91,0 ± 4,5	88,7 ± 4,1	NS	86,4 ± 5,2	84,2 ± 4,9	NS	NS
Relação Paciente/Normal	1,1 ± 0,2 (n=20)	1,1 ± 0,2 (n=20)	t=0,021	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,0	NS	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,0	NS	NS
RNI	1,1 ± 0,0 (n=20)	1,1 ± 0,0 (n=20)	NS	1,1 ± 0,0	1,1 ± 0,0	NS	1,1 ± 0,0	1,1 ± 0,0	NS	
TT (seg)	18,4 ± 0,3 (n=20)	18,2 ± 0,3 (n=20)	NS	18,4 ± 0,4	17,9 ± 0,4	NS	18,9 ± 0,5	17,6 ± 0,4	t=0,015	NS
TTPA (seg)	33,9 ± 0,8 (n=20)	31,6 ± 0,8 (n=20)	t=0,004	34,0 ± 1,0	30,4 ± 1,0	t=0,001	36,0 ± 1,2	31,8 ± 1,3	t=0,001	NS
Relação Paciente/Normal	1,0 ± 0,0 (n=20)	0,9 ± 0,0 (n=20)	t<0,001	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0	t<0,001	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	t=0,004	NS
Fibrinogênio (mg/dL)	275,7± 14,2 (n=20)	289,7 ± 16,3 (n=20)	t=0,003	295,6 ± 18,6	308,7 ± 21,3	t=0,023	268,8 ± 22,0	288,8 ± 25,2	t=0,005	NS

Os valores estão apresentados como média ± erro padrão. VPM: volume plaquetário médio; TP: tempo de protrombina; AP: atividade de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TT: tempo de trombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada. t: diferença intragrupo. *: diferença entre os grupos. NS: não significante.

8.2.3. Avaliação do delta das variáveis:

Os resultados da análise do delta das variáveis estão apresentados na Tabela 8. O grupo UEAA apresentou menor aumento da contagem de eritrócitos em comparação aos demais grupos, com diferença significativa apenas em relação ao grupo Controle ($0,1 \pm 0,2$ vs. $0,2 \pm 0,2$ milhões/mm³, $p=0,049$).

De forma semelhante, o aumento de hemoglobina foi menor no grupo UEAA, com diferença significativa em relação aos grupos NUEAA ($0,2 \pm 0,3$ vs. $0,6 \pm 0,4$ g/dL, $p=0,023$) e Controle ($0,2 \pm 0,3$ vs. $0,7 \pm 0,4$ g/dL, $p=0,001$). O aumento do hematócrito também foi menor no grupo UEAA em comparação ao Controle ($1,1 \pm 2,0$ vs. $2,7 \pm 2,0\%$, $p=0,048$).

Embora o grupo NUEAA tenha apresentado maior aumento médio da contagem global de leucócitos, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. O exercício promoveu redução no número absoluto de eosinófilos no grupo UEAA e aumento nos grupos NUEAA e Controle, com diferença significativa entre UEAA e Controle ($-32,3 \pm 52,9$ vs. $31,3 \pm 51,0$ /mm³, $p=0,003$). Para os demais subtipos de leucócitos, não houve diferença significativa entre os grupos.

O grupo UEAA apresentou maior aumento da contagem de plaquetas em comparação aos demais grupos; entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística. O VPM permaneceu estável no grupo UEAA e apresentou pequena redução nos grupos NUEAA e Controle, sem diferença significativa entre os grupos.

Os demais parâmetros avaliados na tabela 8 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

A Tabela 9 apresenta os resultados do delta da agregação plaquetária. Não houve diferença estatisticamente significativa entre UEAA, NUEAA e Controle quanto ao delta da agregação plaquetária induzida por ADP, adrenalina, colágeno ou ácido araquidônico. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao delta do slope das curvas de agregação plaquetária.

Tabela 8 – Delta (pós-exercício – pré-exercício) das variáveis hematológicas e hemostáticas.

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
Δ Eritrócitos (milhões/mm ³)	0,1 ± 0,2* (n=20)	0,2 ± 0,2 (n=15)	0,2 ± 0,2* (n=17)	p=0,049*
Δ Hemoglobina (g/dL)	0,2 ± 0,3* ^a (n=20)	0,6 ± 0,4* (n=15)	0,7 ± 0,4 ^a (n=17)	p=0,023* p=0,001 ^a
Δ Hematócrito (%)	1,1 ± 2,0* (n=20)	2,2 ± 1,5 (n=15)	2,7 ± 2,0* (n=17)	p=0,048*
Δ Global de leucócitos (/mm ³)	1495,0 ± 935,0 (n=20)	2214,0 ± 2214,0 (n=15)	1346,5 ± 1169,3 (n=17)	NS
Δ Neutrófilos (/mm ³)	1069,3 ± 735,6 (n=20)	1537,7 ± 1927,3 (n=15)	563,7 ± 488,2 (n=17)	NS
Δ Eosinófilos (/mm ³)	-32,3 ± 52,9* (n=20)	1,7 ± 61,0 (n=15)	31,3 ± 51,0* (n=17)	p=0,003*
Δ Basófilos (/mm ³)	-7,5 ± 56,7 (n=20)	9,5 ± 34,8 (n=15)	16,3 ± 22,3 (n=17)	NS
Δ Linfócitos (/mm ³)	383,3 ± 386,5 (n=20)	527,1 ± 875,0 (n=15)	631,3 ± 654,4 (n=17)	NS
Δ Monócitos (/mm ³)	74,0 ± 118,8 (n=20)	138,3 ± 160,4 (n=15)	98,0 ± 104,2 (n=17)	NS
Δ Contagem de Plaquetas (/mm ³)	32800,0 ± 28721,1 (n=20)	27466,7 ± 20856,2 (n=15)	19588,2 ± 16908,0 (n=17)	NS
Δ VPM	0,0 ± 0,2 (n=20)	-0,0 ± 0,2 (n=15)	-0,1 ± 0,2 (n=17)	NS
Δ Cálcio soro (mg/dL)	0,3 ± 0,2 (n=20)	0,4 ± 0,3 (n=15)	0,4 ± 0,3 (n=17)	NS
Δ PCR ultrasensível (mg/dL)	0,3 ± 0,6 (n=20)	0,1 ± 0,3 (n=15)	0,0 ± 0,1 (n=17)	NS
Δ TP	0,3 ± 0,3 (n=20)	0,2 ± 0,4 (n=15)	0,1 ± 0,3 (n=17)	NS
Δ AP	-3,4 ± 3,6 (n=20)	-2,0 ± 4,4 (n=15)	-1,3 ± 3,0 (n=17)	NS
Δ Relação Paciente/Normal	0,0 ± 0,0 (n=20)	0,0 ± 0,0 (n=15)	0,0 ± 0,0 (n=17)	NS
Δ RNI	0,0 ± 0,0 (n=20)	0,0 ± 0,0 (n=15)	0,0 ± 0,0 (n=17)	NS
Δ TT	-0,1 ± 0,6 (n=20)	-0,3 ± 0,5 (n=15)	-0,6 ± 1,2 (n=17)	NS
Δ TTPA	-2,2 ± 1,4 (n=20)	-2,9 ± 1,7 (n=15)	-2,5 ± 2,7 (n=17)	NS
Δ Relação Paciente/Normal	-0,0 ± 0,0 (n=20)	-0,1 ± 0,0 (n=15)	-0,0 ± 0,0 (n=17)	NS
Δ Fibrinogênio (mg/dL)	13,3 ± 13,0 (n=20)	16,0 ± 14,0 (n=15)	16,3 ± 10,7 (n=17)	NS
Δ Cálcio ionizado (mMol/L)	0,0 ± 0,0 (n=20)	0,0 ± 0,0 (n=15)	0,0 ± 0,0 (n=17)	NS
Δ Porcentagem de Plaquetas Reticuladas (% rP)	-1,0 ± 1,2 (n=18)	0,4 ± 1,0 (n=14)	0,3 ± 0,1 (n=13)	NS

Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. VPM: volume plaquetário médio; PCR: proteína C reativa; TP: tempo de protrombina; AP: atividade de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TT: tempo de trombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada. NS: não significante.

Tabela 9 - Delta (pós-exercício – pré-exercício) da agregação plaquetária

	UEAA (n=21)	NUEAA (n=17)	CONTROLE (n=18)	p
Δ ADP 5 μM	-0,7 ± 5,0	-0,7 ± 16,5	0,0 ± 5,1	NS
Δ ADP Slope	-7,0 ± 18,2	-0,7 ± 22,1	-5,7 ± 25,9	NS
Δ Adrenalina 5 μM	1,2 ± 11,3	0,0 ± 22,6	3,9 ± 15,4	NS
Δ Adrenalina Slope	11,1 ± 17,3	11,1 ± 27,8	9,9 ± 27,7	NS
Δ Ác. Araquidônico 500 μg/ml	-0,8 ± 4,0	-2,5 ± 5,0	-3,6 ± 14,0	NS
Δ Ác. Araquidônico Slope	-4,8 ± 35,0	2,5 ± 29,3	-12,4 ± 32,1	NS
Δ Colágeno 1 μg/mL	4,3 ± 23,3 (n=16)	-1,0 ± 32,6 (n=11)	-3,4 ± 8,7 (n=8)	NS
Δ Colágeno 5 μg/mL	-2,0 ± 6,3 (n=17)	-10,6 ± 21,0 (n=11)	-2,2 ± 7,5 (n=8)	NS
Δ Colágeno Slope	-3,3 ± 27,2 (n=17)	-27,8 ± 40,7 (n=11)	-21,6 ± 20,0 (n=8)	NS

Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. ADP: adenosina difosfato. NS: não significante.

9. Discussão:

O presente estudo avaliou o efeito agudo de uma sessão de exercício físico máximo sobre a atividade plaquetária, além de parâmetros físicos, metabólicos, cardiorrespiratórios, hematológicos e hemostáticos em homens jovens usuários de esteroides androgênicos anabolizantes, comparados a praticantes de musculação não usuários e a controles fisicamente ativos.

Os principais achados foram: os usuários de EAA apresentaram perfil basal compatível com exposição crônica a esteroides androgênicos em doses suprafisiológicas, caracterizado por maior massa livre de gordura, menor percentual de gordura corporal, redução expressiva do colesterol HDL, maior frequência cardíaca de repouso, aumento de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, além de maiores níveis dos fatores IX e X da coagulação; apesar desse perfil basal potencialmente pró-trombótico, o exercício físico máximo não promoveu aumento significativo da agregação plaquetária induzida por ADP, adrenalina, colágeno ou ácido araquidônico nos usuários de EAA; o exercício induziu respostas hematológicas e hemostáticas agudas em todos os grupos, incluindo aumento de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, fibrinogênio e redução do TTPA, sugerindo ativação fisiológica do sistema hematológico e da coagulação após esforço máximo; e a magnitude das alterações pós-exercício, quando avaliada pelo delta das variáveis, não demonstrou amplificação consistente da resposta plaquetária nos usuários de EAA em comparação aos demais grupos.

Esses achados são relevantes porque investigam, de forma integrada, uma população de risco que está em crescimento, mas ainda pouco estudada: homens jovens, praticantes de musculação de alta intensidade, usuários crônicos de EAA. Embora a literatura descreva bem a associação entre EAA e eventos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, trombose arterial, tromboembolismo venoso e morte súbita em indivíduos jovens, os mecanismos responsáveis por esses eventos permanecem incompletamente elucidados. Revisões recentes apontam que o uso de EAA pode predispor a eventos arteriais

e venosos por mecanismos múltiplos, incluindo dislipidemia, disfunção endotelial, eritrocitose, alterações da coagulação, inflamação vascular e possível ativação plaquetária, mas ressaltam que os dados clínicos ainda são heterogêneos e insuficientes para definir uma única causa predominante (23, 24).

A hipótese inicial deste estudo foi que a associação entre uso crônico de EAA e estresse físico máximo poderia aumentar a agregabilidade plaquetária e favorecer um estado trombogênico agudo. Entretanto, os resultados não confirmaram aumento significativo da agregação plaquetária após o exercício nos usuários de EAA, sugerindo que a hiperreatividade plaquetária, quando avaliada por agregometria óptica convencional com os agonistas ADP, adrenalina, colágeno e ácido araquidônico, pode não ser o principal mecanismo agudo responsável pelo risco trombótico nessa população. Esse achado é particularmente importante quando comparado à literatura mais recente. Fyksen et al., em estudo transversal publicado em 2024, avaliaram usuários de EAA de longo prazo em comparação com atletas de força não usuários e investigaram atividade plaquetária, coagulação e fibrinólise. Os achados não demonstraram uma hiperativação plaquetária nos usuários quando comparados aos controles treinados (20). Dessa forma, os resultados desta tese reforçam a ideia de que o uso crônico de EAA pode não se traduzir em aumento detectável da agregação plaquetária basal ou pós-estresse quando os métodos utilizados avaliam principalmente a resposta a agonistas solúveis.

Esse resultado contrasta parcialmente com estudos clássicos que demonstraram aumento da agregação plaquetária após exercício intenso em indivíduos saudáveis, especialmente quando a resposta é avaliada em condições dependentes de shear stress, fator de von Willebrand, ativação da glicoproteína IIb/IIIa e expressão de P-selectina. Wang demonstrou que o exercício intenso aumenta a agregação plaquetária induzida por cisalhamento, associada a maior ligação do fator de von Willebrand, ativação da GPIIb/IIIa e expressão de P-selectina (21). Entretanto, esse mecanismo pode não ser totalmente captado pela agregometria óptica convencional com agonistas solúveis. Dessa forma, a ausência de aumento da agregação com ADP, adrenalina, colágeno e ácido araquidônico não exclui completamente a possibilidade de ativação plaquetária por outras vias, especialmente aquelas mediadas por shear stress, fator de von Willebrand, trombina, micropartículas plaquetárias ou marcadores de ativação de superfície.

Além disso, a população estudada apresentava alto nível de treinamento físico, especialmente os grupos UEAA e NUEAA. O treinamento regular pode modular a resposta plaquetária ao exercício agudo, atenuando a hiper-reatividade plaquetária e promovendo adaptações vasculares e hemostáticas. Wang et al. demonstraram que o treinamento físico regular pode reduzir a adesividade e a agregabilidade plaquetária, enquanto o destreinamento pode reverter esses efeitos (18). Portanto, é possível que o elevado grau de condicionamento físico dos praticantes de musculação tenha exercido efeito modulador sobre a função plaquetária, reduzindo a magnitude da resposta aguda ao esforço máximo. Essa interpretação é coerente com a ausência de hiperagregabilidade pós-exercício tanto no grupo UEAA quanto no grupo NUEAA.

Nesta análise, embora o grupo UEAA tenha apresentado contagem média de plaquetas numericamente maior em comparação aos demais grupos, essa diferença não alcançou significância estatística, sugerindo que o uso crônico de EAA, na população estudada, não esteve associado a trombocitose basal evidente. De modo interessante, o VPM foi significativamente menor no grupo UEAA em relação ao grupo Controle, achado que contrasta com a hipótese de maior presença de plaquetas jovens, volumosas e potencialmente mais reativas nesses indivíduos. Além disso, a ausência de diferença significativa no percentual de plaquetas reticuladas entre os grupos reforça a interpretação de que não houve evidência laboratorial de maior renovação plaquetária basal ou de aumento da fração de plaquetas imaturas nos usuários de EAA. Após o exercício físico máximo, observou-se aumento da contagem plaquetária nos grupos UEAA e Controle, o que sugere uma resposta hematológica aguda ao esforço provavelmente relacionada à hemoconcentração, mobilização esplênica e/ou redistribuição de plaquetas para a circulação periférica, e não a um efeito específico do uso de EAA. A redução discreta, porém, significativa, do VPM apenas no grupo Controle, sem alteração concomitante das plaquetas reticuladas, pode refletir variações transitórias no perfil volumétrico plaquetário induzidas pelo exercício, sem indicação consistente de ativação plaquetária aumentada ou de resposta trombopoietica aguda. Dessa forma, os achados sugerem que, apesar de os usuários de EAA apresentarem reconhecido perfil cardiovascular de maior risco, esse risco não parece ser explicado, neste estudo, por alterações quantitativas ou imaturidade plaquetária detectáveis por contagem plaquetária, VPM ou percentual de plaquetas reticuladas.

Do ponto de vista das características basais, os usuários de EAA apresentaram maior idade em comparação aos demais grupos, maior IMC e maior massa livre de gordura, acompanhados por menor percentual de gordura corporal. Esse perfil é compatível com o efeito anabólico dos EAA, que promovem aumento da síntese proteica, hipertrofia muscular e modificação da composição corporal. O maior IMC nesses indivíduos deve ser interpretado com cautela, pois provavelmente reflete maior quantidade de massa muscular, e não necessariamente excesso de adiposidade, visto que eles apresentaram o menor percentual de gordura corporal total.

Entre as alterações metabólicas, a redução acentuada do colesterol HDL no grupo UEAA foi um dos achados mais marcantes. Esse resultado está de acordo com estudos prévios que demonstram efeito deletério dos EAA sobre o metabolismo lipídico, especialmente redução do HDL-c e aumento do LDL-c. Achar et al. descreveram que usuários de EAA podem apresentar baixos níveis de HDL, aumento de LDL, elevação pressórica, hipertrofia ventricular esquerda e eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto e arritmias fatais em relatos e pequenas séries (25). Mais recentemente, Souza et al., em um estudo do nosso grupo, demonstraram que o uso de EAA se associa à redução da capacidade de efluxo de colesterol mediado pelo HDL e à presença de doença arterial coronariana subclínica em homens jovens usuários de EAA (13). Assim, a redução expressiva do HDL observada na presente tese não deve ser interpretada apenas como alteração laboratorial isolada, mas como marcador de disfunção metabólica e vascular potencialmente relevante.

A diminuição do HDL possui importância clínica porque essa lipoproteína exerce funções antiaterogênicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e potencialmente antitrombóticas. Portanto, mesmo na ausência de diferença significativa no colesterol total ou no LDL-c, a redução expressiva do HDL nos usuários de EAA pode contribuir para disfunção endotelial, aterosclerose precoce e maior vulnerabilidade vascular. Esse achado é particularmente relevante em indivíduos jovens, nos quais o risco cardiovascular global, da forma como é tradicionalmente estimado, pode ser subestimado. Em conjunto com os dados de Souza et al., os resultados desta tese reforçam a hipótese de que o risco cardiovascular nos usuários de EAA pode ser mediado, em parte, por comprometimento funcional do HDL, e não apenas por alterações quantitativas clássicas do perfil lipídico (13).

O grupo UEAA também apresentou maior contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito em repouso. Esse resultado é fisiopatologicamente coerente com o efeito estimulador dos esteroides androgênicos sobre a eritropoiese. O aumento da massa eritrocitária pode elevar a viscosidade sanguínea, favorecer maior resistência ao fluxo e potencializar o risco de eventos trombóticos, especialmente em contextos de desidratação, esforço físico intenso ou vasoconstrição. Embora os valores observados não tenham sido necessariamente compatíveis com policitemia franca em todos os indivíduos, o hematócrito médio mais elevado nos usuários de EAA sugere um estado hematológico basal mais favorável à hiper viscosidade. A literatura sobre eritrocitose e trombose mostra que a elevação do hematócrito pode estar associada ao risco trombótico em condições como policitemia vera e eritrocitoses, embora a relação causal direta entre hematócrito elevado isoladamente e trombose varie conforme a etiologia e o contexto clínico (26).

Além disso, os usuários de esteroides androgênicos anabolizantes apresentaram leucocitose basal, com predomínio de neutrófilos e monócitos e menor percentual de linfócitos, quando comparados aos não usuários treinados e aos controles. Esse achado sugere um possível estado inflamatório basal mais acentuado no grupo UEAA. Do ponto de vista clínico, esse padrão pode ser relevante porque neutrófilos e monócitos participam de processos inflamatórios, ativação endotelial, estresse oxidativo e interação com plaquetas. Portanto, esses achados sugerem um perfil leucocitário basal compatível com maior ativação inflamatória sistêmica nos usuários de EAA, potencialmente relacionado a mecanismos de inflamação vascular, ativação endotelial e maior predisposição a eventos tromboinflamatórios.

Após o exercício, o aumento de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito foi menor no grupo UEAA em comparação aos demais grupos, especialmente no delta de hemoglobina e hematócrito. Uma possível explicação é que esses indivíduos já apresentavam valores basais mais elevados, limitando a magnitude relativa da resposta aguda ao esforço. Outra possibilidade é que diferenças no volume plasmático, hidratação, expansão vascular ou adaptação crônica ao treinamento de alta intensidade possam modular essa resposta. Ainda assim, a condição basal do grupo UEAA, marcada por hemoglobina e hematócrito mais elevados, pode representar um fator de vulnerabilidade crônica, mesmo que a resposta aguda ao exercício não tenha sido mais intensa do que nos demais grupos.

Neste estudo, os usuários de EAA apresentaram ainda maiores níveis basais dos fatores IX e X da coagulação em comparação aos grupos não usuários, sugerindo possível modulação do sistema hemostático pela exposição crônica aos esteroides. Esse achado é importante porque os fatores IX e X participam diretamente da cascata de coagulação e da geração de trombina. Ainda que os testes globais de coagulação, como TP, RNI, TT e TTPA, tenham permanecido dentro de padrões comparáveis entre os grupos, a elevação de fatores específicos pode indicar uma tendência pró-coagulante mais sutil, não necessariamente capturada por testes convencionais. Revisões recentes destacam que os efeitos dos EAA sobre a síntese hepática de fatores de coagulação permanecem inconsistentes entre estudos, havendo relatos de alterações pró-coagulantes, fibrinolíticas e plaquetárias, mas sem consenso definitivo sobre o impacto dessas alterações em humanos (2, 24). Assim, os resultados desta tese contribuem para a literatura ao sugerir que alterações específicas da coagulação podem estar presentes mesmo na ausência de hiperagregabilidade plaquetária evidente.

A resposta ao exercício físico máximo produziu alterações hematológicas esperadas nos três grupos. Observou-se aumento de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos, o que está de acordo com a leucocitose induzida pelo exercício, mediada por catecolaminas, aumento do débito cardíaco, mobilização marginal de leucócitos e resposta inflamatória transitória. O aumento da PCR ultrasensível apenas no grupo UEAA pode sugerir resposta inflamatória aguda discretamente mais pronunciada nesses indivíduos, embora a ausência de diferença significativa entre grupos na análise post hoc limite interpretações definitivas. Ainda assim, esse achado merece atenção, pois os EAA têm sido associados a disfunção endotelial, estresse oxidativo e alterações inflamatórias crônicas, que podem atuar em conjunto com estímulos hemodinâmicos do exercício intenso. Severo et al. demonstraram aumento de marcadores aterotrombóticos e disfunção endotelial em usuários de EAA, reforçando que o endotélio pode ser um alvo central dos efeitos cardiovasculares dessas substâncias (12).

Em relação à coagulação, o exercício promoveu redução significativa do TTPA nos três grupos e aumento do fibrinogênio, sem diferença significativa entre os grupos. A redução do TTPA sugere ativação aguda da via intrínseca ou aumento transitório da atividade pró-coagulante após esforço máximo. O aumento do fibrinogênio também pode

representar resposta de fase aguda e maior potencial de formação de fibrina. Esses achados indicam que o exercício máximo, independentemente do uso de EAA, induz um estado hemostático transitório mais pró-coagulante. No entanto, a ausência de interação significativa entre grupo e tempo sugere que essa resposta não foi amplificada de forma estatisticamente robusta nos usuários de EAA.

As características cardiorrespiratórias também merecem consideração. Os grupos UEAA e NUEAA apresentaram maior VO_2 pico absoluto, maior ventilação máxima, maior pulso de O_2 e maior carga máxima atingida em comparação ao grupo Controle, refletindo melhor desempenho físico e maior massa muscular ativa. Entretanto, o VE/VCO_2 slope foi maior no grupo UEAA em comparação ao NUEAA, sugerindo possível menor eficiência ventilatória relativa ou resposta ventilatória desproporcional ao esforço. Embora esse achado isolado não permita inferir disfunção cardiopulmonar clinicamente relevante, ele pode representar sinal precoce de alteração fisiológica em usuários crônicos de EAA e deve ser explorado em estudos futuros.

Outro ponto relevante é que os usuários de EAA apresentaram maior frequência cardíaca de repouso e tendência a maior pressão arterial sistólica basal, achados compatíveis com maior ativação autonômica simpática ou menor modulação vagal. Estudos prévios do nosso grupo demonstraram disfunção neurovascular em usuários de EAA, caracterizada por aumento da atividade nervosa simpática muscular, redução do fluxo sanguíneo muscular e associação com maiores níveis pressóricos de 24 horas (11). Esses mecanismos podem contribuir para maior risco cardiovascular por vias independentes da agregação plaquetária, incluindo vasoconstrição, aumento da pós-carga, disfunção endotelial, vasoespasma coronariano e instabilidade elétrica.

Quando os resultados da presente tese são comparados com a literatura sobre EAA e plaquetas, observa-se que os dados permanecem heterogêneos. Johnson et al. demonstraram, em estudo *in vitro*, aumento da agregação plaquetária após adição de testosterona ao plasma rico em plaquetas (15). Ferencick et al., em estudo piloto com levantadores de peso usuários de EAA, observaram tendência de aumento da contagem de plaquetas e da agregação induzida por ADP, embora sem significância estatística (16). Mais recentemente, Fyksen et al. não identificaram uma hiperativação plaquetária em usuários de longo prazo de EAA quando comparados a atletas de força não usuários (20). A presente tese se aproxima mais dos achados clínicos contemporâneos do que dos modelos *in vitro*,

sugerindo que a exposição real e crônica aos EAA em humanos treinados pode produzir efeitos mais complexos e modulados do que aqueles observados em sistemas experimentais isolados.

A ausência de diferença significativa na agregação plaquetária deve ser interpretada à luz de algumas limitações. Primeiro, embora a amostra seja relevante para um estudo experimental com coleta laboratorial complexa, o número de indivíduos com dados completos de agregação plaquetária foi menor, especialmente nas análises com colágeno, reduzindo o poder estatístico para detectar diferenças sutis. Segundo o estudo avaliou a resposta imediata ao exercício máximo, com isso alterações plaquetárias tardias, nas horas subsequentes ao esforço, podem não ter sido captadas. Terceiro, os usuários de EAA frequentemente utilizam múltiplas substâncias, em diferentes doses, vias e ciclos, o que aumenta a heterogeneidade da exposição. Quarto, a avaliação da função plaquetária foi baseada principalmente em agregometria com agonistas, sem marcadores complementares de ativação plaquetária, como P-selectina, PAC-1, tromboxano B2, micropartículas plaquetárias, fator de von Willebrand ou geração de trombina.

A escolha da agregometria óptica com agonistas como método de avaliação da atividade plaquetária foi com a intenção de utilizar uma ferramenta funcional, padronizada e potencialmente aplicável à prática clínica e laboratorial cotidiana. Embora métodos mais complexos e sensíveis estejam disponíveis para a investigação de ativação plaquetária, biomarcadores endoteliais ou vias trombogênicas específicas, a agregometria óptica permanece uma técnica amplamente reconhecida para avaliar a resposta funcional das plaquetas frente a estímulos agonistas, permitindo mensurar, de forma direta, a capacidade agregante plaquetária em condições experimentais controladas. Neste estudo, optou-se por um método que pudesse refletir uma abordagem factível para profissionais da saúde, com maior possibilidade de reprodutibilidade e incorporação em cenários clínicos. Assim, a ausência de hiperagregabilidade plaquetária detectável por esse método não exclui a participação de mecanismos trombogênicos mais complexos nos usuários crônicos de EAA, mas indica que tais alterações podem não ser prontamente identificadas por uma ferramenta convencional e prática de avaliação funcional plaquetária, reforçando o caráter multifatorial do risco cardiovascular nessa população.

Apesar dessas limitações, o estudo apresenta pontos fortes importantes. Trata-se de uma investigação prospectiva, com grupos comparadores bem definidos, incluindo usuários

de EAA, praticantes de musculação não usuários e controles fisicamente ativos. A avaliação foi abrangente, incorporando composição corporal, teste cardiopulmonar máximo, perfil metabólico, parâmetros hematológicos, fatores de coagulação e agregação plaquetária antes e após exercício máximo. Além disso, o desenho permite diferenciar, ao menos parcialmente, os efeitos associados ao treinamento de força daqueles relacionados ao uso de EAA, uma vez que o grupo NUEAA também era composto por praticantes de musculação de alta intensidade.

Esses achados têm implicações clínicas relevantes. Em homens jovens usuários de EAA, as alterações laboratoriais aparentemente discretas, como HDL muito baixo, hematócrito elevado e aumento de fatores de coagulação, podem representar marcadores precoces de vulnerabilidade vascular e devem ser valorizadas. A avaliação clínica dessa população deve incluir investigação do perfil lipídico, hemograma, hematócrito, pressão arterial, função cardiovascular ao esforço e, quando indicado, marcadores adicionais de risco aterotrombótico.

10. Sumário dos resultados:

Os principais resultados deste estudo podem ser sumarizados da seguinte forma:

- a. O grupo UEAA apresentou idade significativamente maior que o grupo NUEAA e que o grupo Controle.
- b. O grupo UEAA apresentou maior massa livre de gordura e menor percentual de gordura corporal em comparação aos demais grupos, confirmando um perfil corporal compatível com maior massa muscular e menor adiposidade relativa.
- c. Em relação ao perfil metabólico, os usuários de EAA apresentaram concentrações significativamente menores de HDL-colesterol quando comparados aos grupos NUEAA e Controle, sem diferenças significativas nos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, não HDL-colesterol, triglicerídeos ou glicemia de jejum.
- d. No perfil hematológico basal, o grupo UEAA apresentou valores significativamente maiores de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito em comparação aos grupos NUEAA e Controle, sugerindo eritrocitose relativa

- e. e maior concentração de massa eritrocitária associada ao uso crônico de EAA.
- f. O grupo UEAA também apresentou maior contagem global de leucócitos, com elevação significativa de neutrófilos em relação aos demais grupos, além de maiores valores de monócitos em comparação ao grupo NUEAA e menores valores de linfócitos em comparação ao grupo Controle.
- g. A contagem basal de plaquetas não diferiu significativamente entre os grupos. O volume plaquetário médio foi menor no grupo UEAA em comparação ao grupo Controle, enquanto a porcentagem de plaquetas reticuladas não apresentou diferença significativa entre os grupos.
- h. Em relação aos parâmetros hemostáticos, os usuários de EAA apresentaram níveis significativamente maiores dos fatores IX e X da coagulação, sem diferenças significativas nos fatores VII e VIIIc, fibrinogênio, tempo de protrombina, razão normalizada internacional, tempo de trombina ou tempo de tromboplastina parcial ativada.
- i. Na avaliação cardiorrespiratória, os grupos UEAA e NUEAA apresentaram maior VO_2 pico absoluto, maior ventilação máxima, maior pulso de oxigênio e maior carga máxima atingida em comparação ao grupo Controle, refletindo melhor desempenho funcional associado ao treinamento físico de alta intensidade.
- j. O VO_2 pico relativo e o percentual do VO_2 pico predito foram significativamente maiores no grupo UEAA em comparação ao Controle. O VE/VCO_2 slope foi maior no grupo UEAA em relação ao NUEAA, enquanto a frequência cardíaca de repouso foi significativamente maior no grupo UEAA em comparação ao grupo NUEAA.
- k. A agregação plaquetária induzida por ADP, colágeno e ácido araquidônico não apresentou aumento significativo após a sessão de exercício físico máximo em nenhum dos grupos avaliados.
- l. A resposta da agregação plaquetária à adrenalina apresentou aumento significativo após o exercício apenas no grupo Controle; entretanto, essa diferença não se manteve significativa na análise comparativa entre os grupos.

- m. Não foram observadas alterações significativas no slope das curvas de agregação plaquetária após o exercício físico máximo, independentemente do agonista utilizado.
- n. Após o exercício, houve aumento de parâmetros hematológicos nos três grupos; contudo, o aumento relativo de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito foi menor no grupo UEAA, especialmente quando comparado ao grupo Controle.
- o. A análise do delta das variáveis demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação da agregação plaquetária induzida por ADP, adrenalina, colágeno ou ácido araquidônico.
- p. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao delta do slope das curvas de agregação plaquetária, indicando ausência de resposta diferencial na velocidade da reação plaquetária após o exercício físico máximo.

11. Conclusão:

No presente estudo, a agregometria óptica convencional não demonstrou aumento significativo da agregabilidade plaquetária após uma sessão de exercício físico máximo em homens jovens usuários crônicos de esteroides androgênicos anabolizantes, em comparação a não usuários praticantes de musculação de alta intensidade e a controles saudáveis fisicamente ativos. A resposta aos agonistas avaliados permaneceu semelhante entre os grupos, indicando que, nas condições estudadas, o exercício físico máximo não induziu hiperagregabilidade plaquetária aguda detectável por esse método nos usuários de EAA.

Embora a contagem plaquetária, a porcentagem de plaquetas reticuladas e a variação da agregação plaquetária após o exercício não tenham diferido significativamente entre os grupos, os usuários de EAA apresentaram maiores valores de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, tanto em repouso quanto após o esforço. Esses achados sugerem que o risco trombogênico e cardiovascular associado ao uso crônico de EAA pode estar mais relacionado a alterações hematológicas compatíveis com policitemia relativa e maior viscosidade sanguínea, possivelmente associadas a fatores hemostáticos, metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos, do que a uma hiperreatividade plaquetária aguda identificável pela agregometria óptica convencional.

12. Referências Bibliográficas*:

1. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-98.
2. Roșca AE, Vlădăreanu AM, Mititelu A, Popescu BO, Badiu C, Căruntu C, et al. Effects of Exogenous Androgens on Platelet Activity and Their Thrombogenic Potential in Supraphysiological Administration: A Literature Review. *J Clin Med.* 2021;10(1).
3. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(1):1-15.
4. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;57(1):117-23.
5. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):199-211.
6. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54.
7. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de hematologia.* São Paulo: Atheneu; 2013.
8. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):893-901.
9. Deligiannis A, Björnstad H, Carre F, Heidbüchel H, Kouidi E, Panhuyzen-Goedkoop NM, et al. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(5):687-94

*De acordo com Estilo Vancouver

10. Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NA. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(10):1307-15.
11. Alves MJ, Dos Santos MR, Dias RG, Akiho CA, Laterza MC, Rondon MU, et al. Abnormal neurovascular control in anabolic androgenic steroids users. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):865-71.
12. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):195-201.
13. Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, Lima TP, et al. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. *Atherosclerosis.* 2019;283:100-5.
14. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(6):H3575-83.
15. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature.* 1975;253(5490):355-7.
16. Ferencik G, Schwartz D, Ball M, Schwartz K. Androgenic-anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci.* 1992;303(2):78-82.
17. Heber S, Volf I. Effects of Physical (In)activity on Platelet Function. *Biomed Res Int.* 2015;2015:165078.
18. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(10):1668-74.

19. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation*. 1994;90(6):2877-85.
20. Fyksen TS, Seljeflot I, Vanberg P, Atar D, Halvorsen S. Platelet activity, coagulation, and fibrinolysis in long-term users of anabolic-androgenic steroids compared to strength-trained athletes. *Thromb Res*. 2024;238:60-6.
21. Wang JS. Intense exercise increases shear-induced platelet aggregation in men through enhancement of von Willebrand factor binding, glycoprotein IIb/IIIa activation, and P-selectin expression on platelets. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(5-6):741-7.
22. Campos DR, Yonamine M, Alves MJ, Moreau RL. Determinação de esteróides androgênicos anabólicos em urina por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. *Rev Bras Cienc Farm*. 2005;41:467-76.
23. Gurumurthy G, Thachil J. Thrombotic complications of glucocorticoids and anabolic steroids. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2025; 9.
24. Borowiec A, et al. Impact of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on the Cardiovascular System: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2025 Nov 14;26(22):11037.
25. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):893-901.
26. Victor R, Gordeuk, Nigel S. Key, Josef T. Prchal. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *Haematologica* 2019; 104(4):653-658.