



**Politécnico  
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde  
Dr. Lopes Dias

# **Alterações na cascata de coagulação em doentes com Diabetes mellitus tipo 2**

Melissa Dos Reis

**Orientadora**

Professora Doutora Carina Valente

Trabalho de Projeto apresentado à Escola Superior de Saúde Dr Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Adjunta Doutora Carina Valente, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

**Junho 2025**



## **Composição do júri**

Presidente do júri

Professor Doutor Francisco Rodrigues, Professor Adjunto do IPCB

Vogais

Professora Doutora Marisa Barbeira, Professora Adjunta do IPCB (Arguente)

Professora Doutora Carina Valente, Professora Adjunta do IPCB (Orientadora)



## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço a Deus, por iluminar o meu caminho.

Sou extremamente grata à minha família e amigos pelo apoio incondicional durante toda a minha trajetória acadêmica. Agradeço aos meus avós, por estarem sempre presentes, acreditarem em mim e me incentivarem a sempre buscar meus sonhos. Gostaria de expressar minha profunda gratidão a minha orientadora, Professora Doutora Carina Valente, pelo apoio e incentivo durante todo o processo de elaboração deste projeto. Agradeço a paciência, as valiosas sugestões e a constante disponibilidade para me auxiliar.

Por fim agradeço a todos que de alguma forma, direta ou indiretamente ajudaram na realização deste projeto.

## **Resumo**

A diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica marcada por resistência à insulina, com alta prevalência global e implicações sistêmicas, incluindo complicações na coagulação sanguínea.

Este trabalho teve como objetivo investigar como os mecanismos fisiopatológicos do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) influenciam a cascata de coagulação e contribuem para complicações na saúde dos pacientes. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa com abordagem qualitativa, utilizando artigos publicados entre 2010 e 2025 nas bases PubMed/MEDLINE. Os resultados mostraram que o DM2 está fortemente associado a um estado pró-trombótico devido à elevação de fatores de coagulação (como VII, VIII, IX, X e fibrinogênio), disfunção endotelial e plaquetária, além de redução da fibrinólise. A hiperglicemia e a resistência à insulina comprometem a produção de óxido nítrico, promovem estresse oxidativo e ativam vias inflamatórias, reduzindo a vasodilatação e favorecendo a ativação plaquetária. As plaquetas tornam-se mais reativas, com sobreexpressão de receptores agregantes, e há aumento da liberação do inibidor PAI-1, dificultando a quebra de coágulos. Essas alterações aumentam significativamente o risco de doenças cardiovasculares e microvasculares. Concluindo, o monitoramento dos parâmetros hemostáticos e o controle rigoroso da glicemia são fundamentais para prevenir eventos trombóticos e melhorar o prognóstico da DM2.

## **Palavras chave**

Hemostase, PAI-1, disfunção paquetária, fator von Willebrand, diabetes mellitus tipo 2

## **Abstract**

Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance, with high global prevalence and systemic implications, including complications in blood coagulation. This study aimed to investigate how the pathophysiological mechanisms of T2DM influence the coagulation cascade and contribute to health complications in affected patients. To achieve this, an integrative literature review with a qualitative approach was conducted, using scientific articles published between 2010 and 2025 from the PubMed/MEDLINE databases. The findings showed that T2DM is strongly associated with a prothrombotic state due to elevated coagulation factors (such as VII, VIII, IX, X, and fibrinogen), endothelial and platelet dysfunction, as well as reduced fibrinolysis. Hyperglycemia and insulin resistance impair nitric oxide production, promote oxidative stress, and activate inflammatory pathways, leading to reduced vasodilation and increased platelet activation. Platelets become more reactive, with higher expression of aggregation receptors, and there is increased release of the PAI-1 inhibitor, making clot breakdown more difficult. These alterations significantly increase the risk of cardiovascular and microvascular diseases. In conclusion, monitoring hemostatic parameters and maintaining strict glycemic control are essential to prevent thrombotic events and improve outcomes for patients with T2DM.

## **Keywords**

*Hemostasis, PAI-1, platelets dysfunction e von Willebrand factor, type 2 diabetes*

# Índice

Composição do júri.....	III
Agradecimentos .....	V
Resumo.....	VI
Abstract .....	VII
Índice .....	VIII
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	IX
1. Introdução .....	1
2. Metodologia .....	2
3. Influência dos mecanismos fisiológicos da DM2 na cascata de coagulação .....	2
3.1. Alteração nos fatores de coagulação .....	2
3.2. Disfunção endotelial .....	5
3.3. Disfunção plaquetária.....	6
3.4. Redução da fibrinólise.....	8
3.5. Influência das alterações da cascata de coagulação no prognóstico dos doentes .....	9
4. Discussão.....	10
5. Conclusão .....	12
6. Referências bibliográficas .....	13

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

OMS - Organização Mundial da Saúde

DGS - Direção Geral da Saúde

CSP - Cuidados de Saúde Primários

SNS - Serviço Nacional de Saúde

vWF - Fator von Willebrand

FVIIa - Fator VII (7 romano), (a) - refere-se a ativado

PAI-1 - Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1

t-PA - Plasminogênio tecidual

Ca<sup>2+</sup> - moléculas de cálcio

Zn<sup>2+</sup> - moléculas de zinco

Mg<sup>2+</sup> - moléculas de magnésio

FFAs - Free Fat Acids ( ácidos gordos livres)

NO - óxido nítrico

ROS - Espécies reativas de oxigênio

NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

PKC - Proteína quinase C

NFκB - Fator nuclear kappa B

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade

GPIIb/IIIa - Glicoproteínas

IRS-1 - Substrato do Recetor de Insulina 1

cAMP - Adenosina monofosfato cíclico

TXA<sub>2</sub> - Tromboxano A<sub>2</sub>

SERPIN - Inibidores de Serina Protease

u-PA - Plasminogênio tipo uroquinase

PI3K - Fosfoinosítideo 3-quinase

MAPK/ERK - Proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular

ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular-1

VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular-1

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

IL-1 $\beta$  - Interleucina-1beta

IL-6 - Interleucina-6

IFN- $\gamma$  - Interferon gama

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

PT - Tempo de protrombina

APTT - Tempo de tromboplastina parcial ativado

# 1. Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crónica e poligénica, caracterizado por um distúrbio metabólico, em que ocorre uma resistência à ação da insulina nos órgãos periféricos devido ao alto nível de açúcar no sangue. Normalmente atinge o pico em adultos com 65 anos, porém pode atingir indivíduos de todas as idades, sendo que nos últimos anos tem atingido um número elevado de crianças e adolescentes(1). Possui fatores de risco como a obesidade, idade ou vários fatores genéticos que podem predispor os indivíduos a desenvolver a doença. Ela apresenta um fenótipo heterogêneo que é consequência da resistência à sinalização da insulina, muitas vezes devido a defeitos associados aos recetores de insulina (2).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas vivendo com diabetes aumentou de 200 milhões em 1990 para 830 milhões em 2022. A prevalência tem aumentado mais rapidamente em países de baixa e média renda do que em países de alta renda. Embora não forneçam dados específicos para o diabetes tipo 2, estima-se que aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes correspondam ao tipo 2 (3).

Segundo dados da Direção Geral da Saúde (DGS), Portugal mantém uma elevada prevalência de Diabetes, com mais de 900 000 pessoas registadas com o diagnóstico de Diabetes nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) até dezembro de 2023, representando 8,6% dos utentes inscritos no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Em 2021 e 2023, nos CSP de Portugal Continental, foram identificados 3,41 milhões de utentes com pelo menos uma avaliação de risco de Diabetes tipo 2, correspondendo globalmente a 55% da população alvo. Este valor traduz um aumento de 9% face ao trimestre anterior, entre 2020 e 2022, assim como um aumento significativo em todas as regiões (4).

A DM2 possui alterações de forma amplificada para o corpo, pois os níveis de glicose estão associados a muitos processos fisiológicos. Isso inclui o metabolismo lipídico e a regulação da inflamação, vasodilatação, crescimento e replicação celular básica, sendo assim, quando não controlado, a hiperglicemia pode levar a alterações fisiológicas que potencialmente podem levar a outras complicações de saúde (5).

Vários fatores estão envolvidos para manter o equilíbrio hemostático, incluindo o endotélio vascular, o sistema de coagulação e o sistema fibrinolítico. Em pacientes com diabetes tipo 2, os níveis do fator von Willebrand (vWF) são elevados, o que é considerado uma ilustração da disfunção endotelial resultante de lesão vascular. Além disso, esses pacientes apresentam níveis elevados de proteínas pró-coagulantes, incluindo fator VII, fator VIII, fator X, fator XII e fibrinogênio que mudam o equilíbrio para uma condição hipercoagulante (5).

Assim, este trabalho tem como objetivo descrever como os mecanismos fisiológicos DM2 alteram a cascata de coagulação dos doentes e detalhar como essas alterações influenciam a saúde dos doentes. (471 words)

## 2. Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica de natureza integrativa, com abordagem qualitativa, cujo objetivo foi responder à questão de investigação a partir da análise crítica de teorias fundamentadas em artigos científicos publicados sobre o tema.

A questão que orientou a busca dos artigos nesta revisão foi: **Como os mecanismos do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) influenciam a cascata de coagulação e quais complicações essas alterações provocam na saúde dos pacientes.** Para a identificação dos estudos, foram utilizadas, para fonte de pesquisa as palavras-chave: *hemostasis*, *PAI-1*, *platelets dysfunction* e *von Willebrand factor*, combinadas separadamente com *type 2 diabetes*. A busca foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando filtros para incluir apenas artigos publicados entre 2010 e 2025, com texto completo disponível gratuitamente.

Foram incluídos na revisão apenas artigos redigidos em inglês, que abordavam diretamente a influência do DM2 e seus mecanismos fisiopatológicos nas alterações da cascata de coagulação. Foram excluídos estudos fora do período estipulado, com texto incompleto, que relacionavam a alteração da coagulação a outras condições clínicas ou estudos que não possuíam relação com os objetivos.

A análise dos artigos selecionados foi conduzida por meio da leitura dos resumos e da leitura exploratória do conteúdo integral, buscando identificar informações relevantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Todos os artigos encontrados (n=185) foram organizados numa tabela excel para serem agrupados de acordo com a temática e a sua utilização nas diferentes secções do estudo. No final, foram utilizados 23 estudos nesta revisão bibliográfica.

## 3. Influência dos mecanismos fisiológicos da DM2 na cascata de coagulação

### 3.1. Alteração nos fatores de coagulação

A via da cascata de coagulação também desempenha um papel fundamental na hemostasia e na formação de trombos. A via de coagulação extrínseca é iniciada pela ligação do fator plasmático VII/VIIa (FVII/FVIIa) ao TF, então os complexos TF/FVIIa ativam tanto o FIX quanto o FX. O fator Xa ativa a protrombina na presença de seu cofator ativado FVa, para trombina, que subsequentemente desempenha um papel central na cascata da protease da coagulação.

As plaquetas ativadas fornecem uma superfície carregada negativamente, o que aumenta significativamente a cascata de coagulação (6).

Pacientes com diabetes tipo 2 demonstrada por níveis aumentados de vários marcadores de coagulação, incluindo o fator de von Willebrand (vWF), fator V, fator VII (ativado), fator

VIII, fator IX, fator X, fator XI, fator XII (ativado) e fator XIII protrombina e fibrinogênio, cininogénio, fator tecidual solúvel (2).

Os níveis de antígeno PAI-1 e t-PA também são mais altos na duração prolongada, enquanto os níveis de fibrinogênio, plasminogénio, trombomodulina solúvel e antígeno inibidor da fibrinólise ativável por trombina não são afetados. Algumas proteínas coagulatórias como proteína C e proteína S podem encontrar-se diminuídas enquanto a antitrombina se encontra aumentada quando há um mau controlo glicémico, a trombomodulina também se encontra aumentada pela disfunção endotelial (2,7).

A regulação da coagulação sanguínea funciona pela concentração plasmática de vários íons metálicos, como o cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ) e magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), suas alterações em indivíduos com DM2 podem contribuir para um estado pró-trombótico (2).

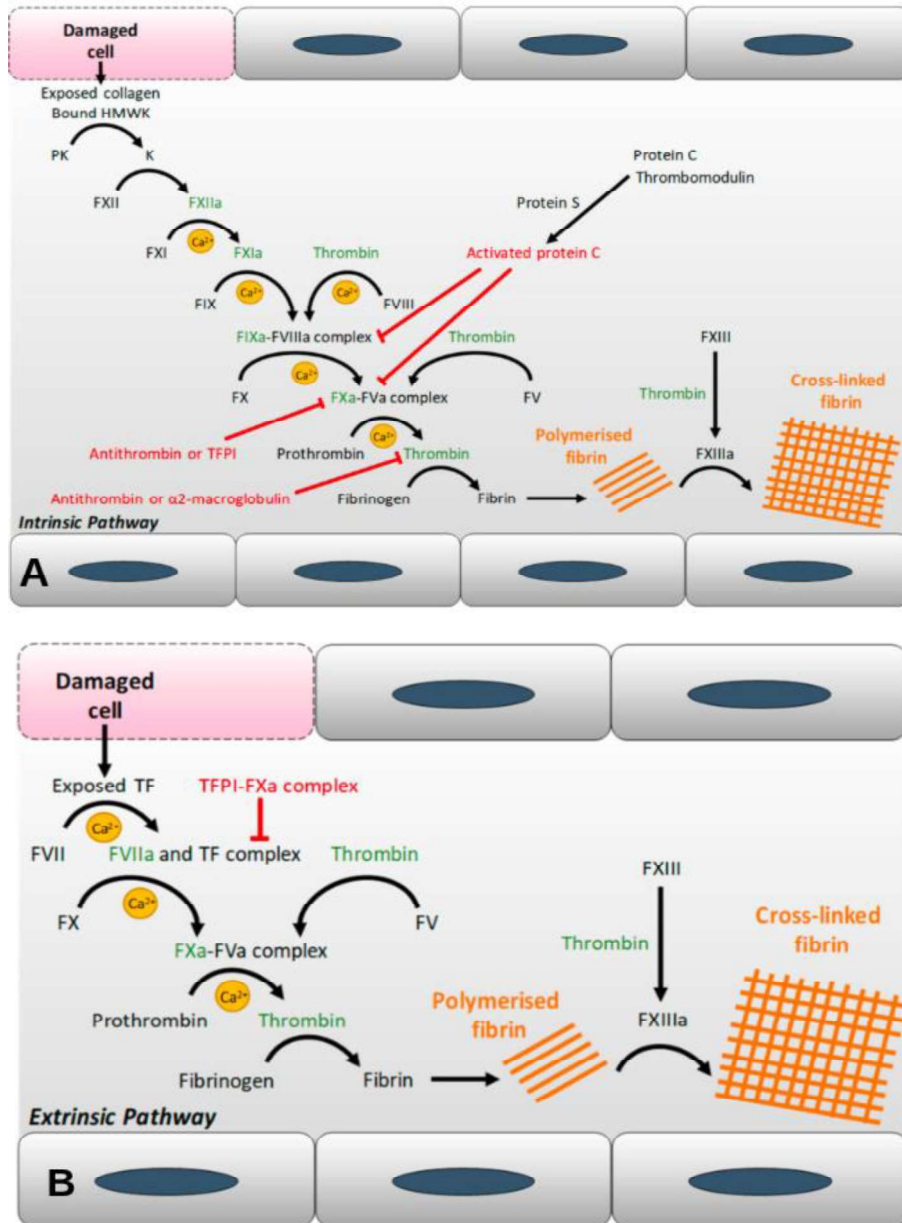
O  $\text{Ca}^{2+}$  é um importante regulador da coagulação, sendo liberado pelas plaquetas ativadas para que a coagulação ocorra. Em indivíduos com DM2, os níveis de cálcio plasmático são elevados, levando a uma maior ativação de diversos fatores de coagulação, como representado na **figura 1**, facilitando a formação do complexo pró-trombinase que converte a protrombina em trombina, além de contribuir para formação de pontes entre moléculas de fibrina, que estabiliza a estrutura do coágulo e tornando-o resistente à degradação (2).

Além do  $\text{Ca}^{2+}$ , o  $\text{Zn}^{2+}$  desempenha um papel importante na coagulação, influenciando a estrutura e a estabilidade da rede de fibrina, além de modular a atividade de proteínas coagulantes e anticoagulantes. Indivíduos com DM2 possuem a distribuição normal de zinco alterada (baixas concentrações) pela presença de altas concentrações de ácidos gordos livres (FFAs) plasmáticos, que inviabilizam sua função em mecanismos pró-coagulatórios, anti-coagulatórios, pró-fibrinólise e anti-fibrinólise. A deficiência de zinco causa sangramento e distúrbios de agregação plaquetária (2).

O  $\text{Mg}^{2+}$  é essencial para a ativação de vários fatores de coagulação, incluindo os fatores IX e VIIa, e para a função da proteína C ativada. O fator VII é um fator importante para a ativação do sistema de coagulação. O FVII ativado tem um efeito de amplificação significativo no processo de coagulação e pode promover a formação de trombos e a diminuição de  $\text{Mg}^{2+}$ , que ocorre em indivíduos com DM2, pode potencializar um aumento na atividade do fator VII, que acelerar a geração de trombina (2).

O  $\text{Mg}^{2+}$  pode intensificar a ativação do fator X pelo fator IXa na presença do fator VIIIa, fosfolipídios e  $\text{Ca}^{2+}$ , além de favorecer tanto a ativação do fator IX pelo complexo fator VIIa–fator tecidual, quanto a inativação do fator Va pela proteína C ativada, além de encurtar o tempo de lise do coágulo de fibrina, possivelmente por meio de uma inibição do PAI-1 na presença de trombina (2).

O fator vWF representa um marcador da ativação do endotélio. É sintetizado, armazenado e secretado tanto pelos megacariócitos/plaquetas quanto pelas células endoteliais. O vWF participa dos processos de adesão plaquetária, agregação plaquetária e atua como um transportador plasmático para o fator VIII, permitindo assim sua estabilidade na circulação. Níveis aumentados deste fator em indivíduos com DM2 podem ser causados pela disfunção endotelial (6).



**Figura 1:** A Cascata da Via Intrínseca da Coagulação e Regulação. Inicia-se com dano celular, expondo colágeno e ativando sequencialmente fatores da coagulação (FXII, FXI, FIX, FX) e seus cofatores (FVIII, FV) na presença de cálcio ( $Ca^{2+}$ ), culminando na formação de trombina. A trombina converte fibrinogênio em fibrina, que é estabilizada por FXIIIa para formar o coágulo. A regulação é feita por inibidores como antitrombina e  $\alpha$ -macroglobulina que neutralizam a trombina, e pelo complexo Proteína C ativada-Proteína S que inativa FVa e FVIIIa, controlando a coagulação. Representação esquemática da via extrínseca da coagulação sanguínea. A cascata é iniciada após lesão celular, com exposição do fator tecidual (TF), que se liga ao fator VII (FVII) formando o complexo FVIIa-TF. Este complexo ativa o fator X (FX), com auxílio de íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ), formando o complexo FXa-FVa, que converte a protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogênio em fibrina, que é posteriormente estabilizada pela ação do fator XIIIa (ativado pela trombina), formando a fibrina polimerizada e entrecruzada. A via também apresenta regulação negativa pelo complexo TFPI-FXa, que inibe a formação do complexo FVIIa-TF. As setas pretas indicam ativação/conversão, enquanto as setas vermelhas indicam inibição. As setas verdes indicam a ação da trombina (2).

### 3.2. Disfunção endotelial

Na diabetes tipo 2 existem diversos mecanismos que aumentam a inflamação, a disfunção endotelial e a remodelação vascular facilitando a formação de coágulos.

A disfunção endotelial refere-se à capacidade do endotélio de manter adequadamente a homeostase vascular (8). Também pode ser definida como uma produção e/ou disponibilidade diminuída de óxido nítrico (NO), uma molécula importante para a homeostase vascular, vasodilatação e inibição plaquetária (2).

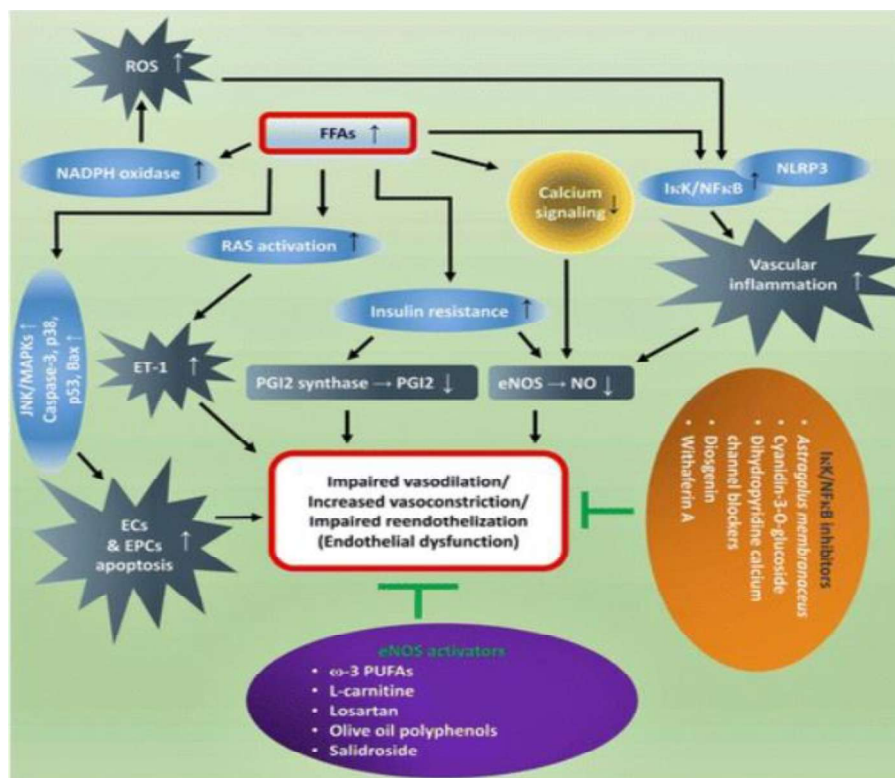
A DM2 está associada a uma série de alterações na função endotelial causadas por vários fatores, incluindo um excesso de ácidos gordos livres (FFAs) plasmáticos, alterações no metabolismo da glicose, sinalização de insulina prejudicada, inflamação crônica e estresse oxidativo. As FFAs são responsáveis pela ativação da translocase de ácido gordo CD36, localizado em macrófagos e plaquetas que desencadeiam a coagulação, além disso alguns desses ácidos gordos aumentam o diâmetro das fibras de fibrina e aumentam o tempo de coagulação (2). Os FFAs são fontes significativas de espécies reativas de oxigênio (ROS), que levam ao evento de estresse oxidativo, principalmente por meio da ativação da NADPH oxidase via proteína quinase C (PKC) (8,9). O PKC promove a ativação do fator de transcrição pró-inflamatório NFκB, levando a fosforilação e a degradação subsequente da subunidade inibitória IκB pela cinase IκB (IKK-β), possibilitando assim a expressão de genes inflamatórios e produzindo resistência à insulina que também reduz a produção de óxido nítrico (8).

As concentrações plasmáticas totais de FFA e as concentrações plasmáticas da maioria das espécies de FFA ao encontrarem-se aumentadas também se aderem às paredes endoteliais dos vasos sanguíneos tornando os vasos sanguíneos mais estreitos, facilitando assim seu bloqueio total (9).

A produção de óxido nítrico nas células endoteliais também está associada a alterações no metabolismo lipídico. As concentrações de colesterol plasmático, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides aumentam e a concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL) diminui em indivíduos com DM2 (9,10).

Níveis elevados de LDL são mais suscetíveis ao estresse oxidativo e são mais facilmente glicosados, pois carregam uma proporção maior de apolipoproteína B, que é exposta à glicose, podendo ser facilmente absorvido pelos macrófagos e inibindo a produção de óxido nítrico endotelial, como mostra a **figura 2**. O efluxo de HDL é reduzido em indivíduos com DM2, isso pode ocorrer porque as espécies reativas de oxigênio (ROS), que são aumentadas em indivíduos com diabetes, podem impactar a função do HDL, que possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, promovendo a produção de óxido nítrico nas células endoteliais (9). Essa diminuição na capacidade de proteção anti-inflamatória do HDL leva ao aumento do risco de aterosclerose em pacientes com DM2 (10).

A hiperglicemia, encontrada em indivíduos com DM2, também desencadeia danos vasculares, criando um desequilíbrio entre a biodisponibilidade de NO e o acúmulo de ROS resultando no estresse oxidativo que resulta na disfunção endotelial. Além disso, o aumento da glicemia induz a ativação do NFκB que medeia a inflamação vascular e leva ao aumento da expressão de fatores teciduais coagulantes, resultando em um estado pró-trombótico (10).



**Figura 2:** Mecanismos moleculares e vias envolvidas na disfunção endotelial induzida por ácidos graxos livres (FFAs). O aumento dos FFAs leva à ativação da NADPH oxidase e ao estresse oxidativo (ROS), que ativam vias inflamatórias como NFκB, resultando em resistência à insulina, inflamação vascular, apoptose de células endoteliais e prejuízo na sinalização de cálcio. Essas alterações culminam numa menor produção de óxido nítrico (NO), promovendo a vasoconstrição, a reduzida vasodilatação e a regeneração endotelial, caracterizando a disfunção endotelial (9).

### 3.3. Disfunção plaquetária

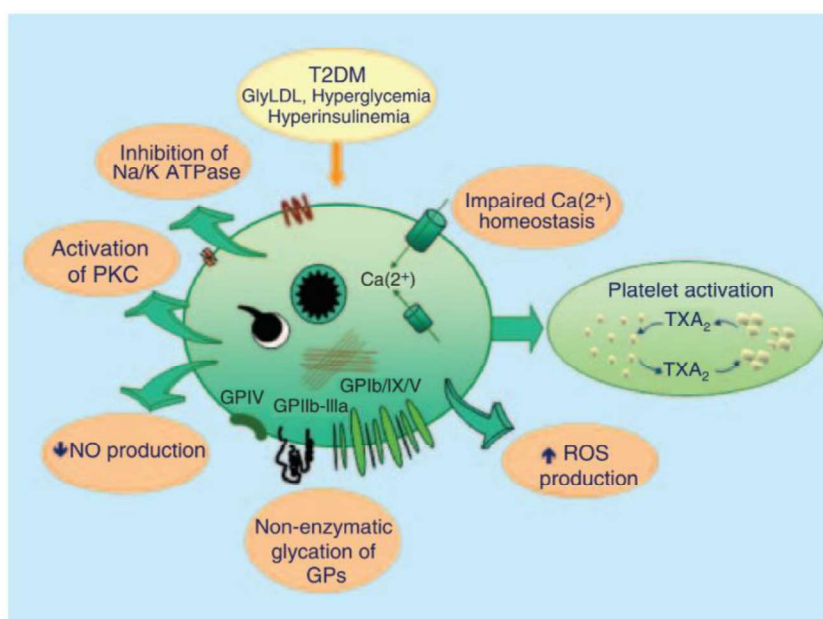
Muitas das principais mudanças que impactam o sistema de coagulação no diabetes envolvem plaquetas. Na fisiologia normal, as plaquetas são ativadas em resposta a estímulos exógenos, incluindo a trombina e o colagénio. Pacientes com DM2 apresentam número de plaquetas significativamente maior devido ao conteúdo elevado de grânulos alfa no citoplasma como sinal de disfunção do sistema megacariócito-plaqueta. A ativação é realizada por meio do fluxo intracelular de  $Ca^{2+}$  e resulta na mudança do nível de expressão de glicoproteínas de superfície como a P-selectina e o complexo GPIIb-IIIa, que podem então atuar como recetores para proteínas de adesão envolvidas na agregação plaquetária (6,10,11).

A P-selectina (CD62P) é uma glicoproteína de membrana altamente glicosilada, expressa em células endoteliais e megacariócitos e nos grânulos  $\alpha$  (alfa) das plaquetas, quando há ativação plaquetária estes translocam-se para as membranas dos grânulos  $\alpha$  para a membrana plasmática. Em pacientes com DM2 a expressão aumentada de P-selectina em plaquetas é responsável pela formação aumentada de agregados plaqueta-leucócitos (10,12).

A GPIIb/IIIa é uma proteína muito abundante nas membranas plaquetárias e desempenha um papel crucial na adesão ao fibrinogénio e ao vWF induzindo assim a agregação

plaquetária. A hiperglicemia leva à liberação de plaquetas maiores com mais receptores GPIb e GPIIb/IIIa e maior capacidade de formação de tromboxano A<sub>2</sub>, que contribui para o aumento da sensibilidade plaquetária (6,10,12,13).

A hiperglicemia ativa a proteína quinase C (PKC), particularmente a isoenzima PKC  $\beta$ , sensível ao cálcio, que se encontra elevado em pacientes com DM2 aumentando a expressão de recetores plaquetários e favorecendo a agregação. Além disso, há aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo), que altera a fluidez da membrana e promove a ativação plaquetária, uma vez que, pacientes com DM2 apresentam níveis mais altos de 8-iso-prostaglandina F<sub>2</sub>  $\alpha$  (8-iso-prostano), um produto da peroxidação não enzimática do ácido araquidônico e marcador de estresse oxidativo, que aumentam a liberação intraplaquetária de cálcio após a ativação plaquetária, ajudando a amplificar a resposta de agregação plaquetária, como mostra a **figura 3** (12).



**Figura 3:** A presença de níveis elevados de glicose no sangue, juntamente com LDL glicada e hiperinsulinemia, pode comprometer o equilíbrio do cálcio dentro das plaquetas. Isso ocorre por meio da inibição da atividade da enzima Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase na membrana plaquetária, ativação da proteína quinase C (PKC), redução na produção de óxido nítrico (NO), aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e glicação não enzimática das glicoproteínas da membrana plaquetária (GPs). O aumento do cálcio intracelular e a ativação da PKC, aliados à menor disponibilidade de NO, podem explicar a maior reatividade das plaquetas frente aos estímulos no contexto da diabetes. Além disso, a produção de ROS por enzimas presentes nas plaquetas pode levar à formação de peróxidos lipídicos a partir do ácido araquidônico ou das LDLs circulantes podendo induzir a uma liberação aumentada de cálcio dos compartimentos internos, alterações morfológicas nas plaquetas e maior agregação mesmo diante de estímulos fracos. Por fim, a glicação acentuada das glicoproteínas da membrana plaquetária observada no diabetes pode reduzir a fluidez da membrana e modificar a disponibilidade dos receptores, favorecendo a hiperatividade das plaquetas. Todos esses mecanismos convergem para a ativação da via do ácido araquidônico, culminando em maior produção de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (14).

A glicação de proteínas e a resistência à insulina também reduzem a sensibilidade das plaquetas a mecanismos inibitórios naturais, intensificando a hiperreatividade plaquetária (13).

A insulina exerce efeitos inibitórios sobre as plaquetas através de seus recetores específicos, promovendo a ativação do substrato do recetor de insulina 1 (IRS-1), o que leva ao aumento dos níveis de AMP cíclico (cAMP) e à redução da agregação plaquetária. No entanto, em pacientes com DM2, essa via sinalizadora está comprometida, resultando em níveis reduzidos de cAMP, aumento da concentração intracelular de cálcio e, conseqüentemente, hiperreatividade plaquetária. Além disso, a insulina leva a um aumento do fator tecidual e da expressão do ligante CD40 nas plaquetas, que induz respostas inflamatórias no endotélio, principalmente quando associado a hiperglicemia (12,13).

### 3.4. Redução da fibrinólise

O PAI-1 faz parte da família dos inibidores de serina protease (SERPIN), podendo ser produzido por várias células, como plaquetas, adipócitos, células endoteliais vasculares, células endometriais e células hepáticas (15).

Mais de 90% do PAI-1 que é sintetizado, é armazenado no grânulo  $\alpha$  das plaquetas, com o restante circulando no sangue ou depositado na matriz subendotelial, sendo assim, os níveis de PAI-1 no sangue não refletem as concentrações de proteína no local do trombo, uma vez que a liberação de proteína das plaquetas só acontece quando o sistema de coagulação é ativado (16).

O PAI-1 circulante é principalmente ligado ao seu cofator vitronectina, ativador de plasminogénio tipo tecido (t-PA) ou ativador de plasminogénio tipo uroquinase (u-PA) que tem três conformações moleculares correspondentes a diferentes estados funcionais: ativo, latente e clivado. O PAI-1 ativo armazenado é liberado quando as plaquetas são estimuladas pela trombina, então o PAI-1 se liga rapidamente ao t-PA ou u-PA, formando um complexo estável 1:1 que inibe os dois últimos, ao mesmo tempo, o PAI-1 pode se ligar à fibrina e manter a atividade inibitória (15,16).

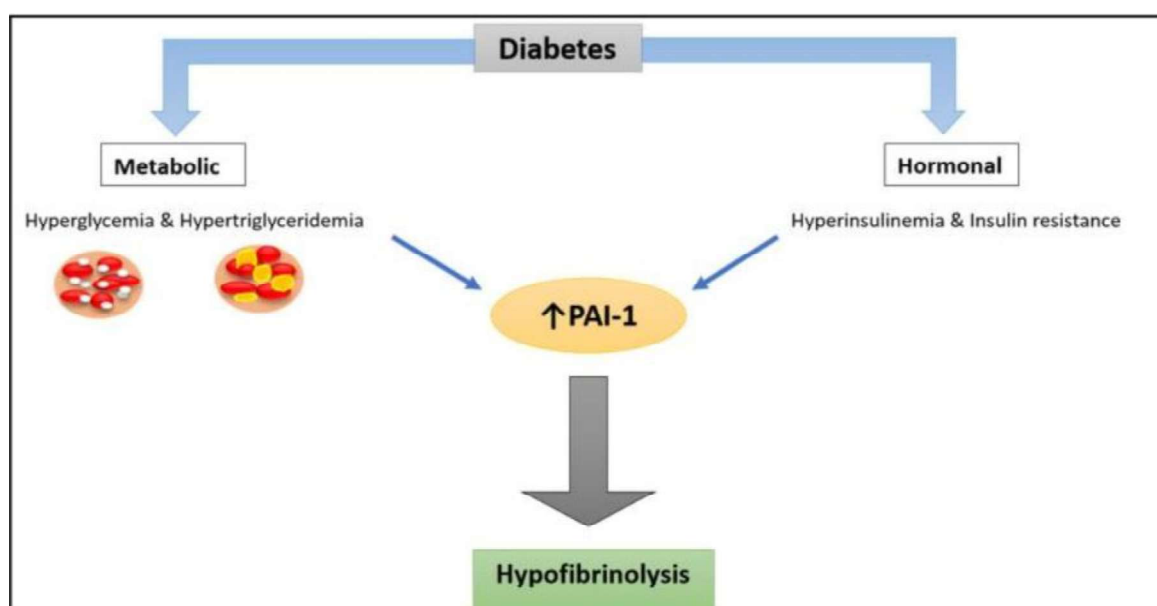
Uma variedade de fatores regula a expressão de PAI-1, incluindo glicocorticóides, a insulina, a glicose e citocinas inflamatórias e sua síntese é aumentada pela angiotensina II (Ang II), que atua por meio do recetor tipo 1 da angiotensina II expresso em adipócito humanos, o que pode contribuir para a disfunção do sistema fibrinolítico (16).

Em condições normais, a insulina exerce seus efeitos fisiológicos por meio da ativação da proteína quinase B (PKB) por meio da via da fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K). Em contraste, a via de sinalização acima é bloqueada no estado de resistência à insulina, representada na **figura 4**. A hiperinsulinemia compensatória ativa a via da proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular (MAPK/ERK), aumentando a secreção de marcadores inflamatórios, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a E-selectina, o que leva à disfunção endotelial (15).

Os precursores da insulina e sua resistência podem induzir a transcrição do promotor do gene PAI-1 e aumentar sua expressão, juntamente com a hiperglicemia e hipertrigliceridemia, que são distúrbios metabólicos causados por deficiência de insulina,

relativa ou absoluta. As concentrações aumentadas de glicose aumentam a expressão de PAI-1 em células endoteliais e de músculo liso vascular (VSM), triglicerídeos e seus constituintes (ácidos gordos). Além disso, a combinação de níveis elevados de insulina e triglicerídeos induz um aumento sinérgico na produção de PAI-1 (16).

A resistência à insulina ao induzir a transcrição do promotor do gene PAI-1, as partículas de VLDL demonstraram aumentam a biossíntese de PAI-1 em células endoteliais, ao mesmo tempo em que estabilizam as transcrições de mRNA da proteína. A principal via de sinalização envolvida na biossíntese de PAI-1 induzida por VLDL está relacionada à ativação de MAPK (16).



**Figura 4:** Mecanismo pelos quais o diabetes contribui para a hipofibrinólise. O diabetes induz alterações metabólicas, como hiperglicemia e hipertrigliceridemia, e alterações hormonais, como hiperinsulinemia e resistência à insulina. Esses fatores atuam sinérgicamente para aumentar a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), resultando em uma redução da atividade fibrinolítica (hipofibrinólise), que causa deposição patológica de fibrina e favorece um estado pró-trombótico nos indivíduos (16).

### 3.5. Influência das alterações da cascata de coagulação no prognóstico dos doentes

Muitos fatores de risco, como a hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia levam aos pacientes com DM2 mais propensos ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (5).

Em DM2, as células  $\beta$  podem ser danificadas, levando à redução da produção de insulina e aumento da reatividade plaquetária, além disso, as concentrações de íons metálicos a nível plasmático se encontram alterados levando à desregulação da coagulação por meio de mecanismos distintos, os níveis de PAI-1 são elevados levando ao tempo prolongado de lise do coágulo de fibrina contribuindo assim, para um estado pró-trombótico. Os níveis elevados de FFA também contribuem para esse estado pró-trombótico (2).

A diminuição da produção de NO é um evento que contribui para o risco de DCV e precede o desenvolvimento da aterosclerose, sendo o estresse oxidativo e a inflamação responsáveis pelos mecanismos das patogêneses. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ), foram observados na via NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B), que atua na sinalização inflamatória, levando subsequentemente à disfunção endotelial que por meio do aumento da regulação positiva de ROS mediada por NADPH oxidase que pode levar a complicações como é o caso da aterosclerose (9).

Os FFA em indivíduos humanos sensíveis à insulina leva a uma redução significativa no fluxo da NO por estresse de cisalhamento promovendo respostas inflamatórias e senescência celular em fibroblastos cardíacos e a disfunção vascular, levando ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (9).

A doença vascular diabética é a principal complicação para pacientes com DM2, ameaçando seriamente a vida e a saúde dos pacientes, uma vez que a sua base patológica é a aterosclerose que está relacionada ao dano e proliferação de células endoteliais vasculares, deposição de lipídios, bem como alterações como espessamento da membrana basal e coagulação sanguínea, o que pode levar à diminuição da fibrinólise e formação de trombos. Além disso, as plaquetas ativadas na DM2, podem liberar substâncias pró-coagulantes para ativar a trombina e, assim, o sangue fica em um estado de alta coagulação e alta agregação, o que pode resultar em distúrbios da microcirculação (7).

## 4. Discussão

O estudo de Agarwal et al. (2019) investigou as alterações nos parâmetros de coagulação em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e reforçou a associação entre o diabetes mellitus tipo 2 e um estado pró-coagulante, uma vez que, a alterações nos parâmetros de coagulação, como tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativado (APTT) e níveis de fibrinogênio, destacando especialmente a redução do APTT e o aumento dos níveis de fibrinogênio como motivos para desenvolvimento de complicações microvasculares (17).

Kumar et al. (2025) reforça a ideia de que as alterações nos tempos de protrombina (PT) e tromboplastina parcial ativada (aPTT), bem como com níveis aumentados de fibrinogênio indicam uma tendência à hipercoagulabilidade, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações microvasculares em pacientes diabéticos (18).

O estudo de Li et al. (2022) indica que a resistência à insulina, estava significativamente associada a alterações nos parâmetros de coagulação, assim como, desempenha um papel crucial na disfunção endotelial e na ativação do sistema de coagulação, uma vez que, a resistência à insulina pode alterar e regular positivamente as vias de expressão gênica que envolvem proteínas de coagulação, o que pode causar aumento na produção de fatores de coagulação (incluindo FIB, FVII, FVIII, FXII, FXIII) e inibidor do ativador de fibrinogênio tipo 1 (PAI-1), resultando em um estado pró-trombótico. Além disso, os pacientes com resistência à insulina têm mais gordura visceral, que está

associada ao aumento da atividade de FVII, FVIII e FIX. Outro fator como a hiperglicemia pode alterar a vulnerabilidade endotelial vascular e aumentar a liberação do fator de coagulação e, portanto, desencadear a formação de trombo oclusivo (19).

De acordo com Lemkes et al. (2010) níveis elevados de glicose ativam o sistema de coagulação aumentando a atividade de FVII e do FT. Em contraste, a hiperinsulinemia inibe a fibrinólise aumentando os níveis de PAI-1 nas células musculares lisas vasculares e como resultado, a atividade do t-PA é reduzida, diminuindo assim o potencial fibrinolítico. Além disso, a hiperglicemia na presença de insulina aumenta a atividade do fator de transcrição nuclear kappa-B (NF-kB) em células de hepatócitos humanos, que em estresse oxidativo leva ao aumento da transcrição do PAI-1. A hiperglicemia também influencia diretamente na vulnerabilidade do endotélio vascular, uma vez que, afeta a camada protetora da parede do vaso que permite maior adesão plaquetária-célula endotelial e liberação de fatores de coagulação (20).

Segundo o estudo de Gajos et al. (2015) verificou-se que os coágulos de fibrina de pacientes com diabetes tipo 2 são mais densos em comparação com os controles e apresentaram uma estrutura alterada, resultando em maior tempo de lise do coágulo, além de enfatizarem que as alterações hemostáticas observadas em pacientes com DM2, como hipofibrinólise e aumento da geração de trombina, podem contribuir para o desenvolvimento e progressão de complicações cardiovasculares (21).

O artigo de De Franceschi et al. (2015) células endoteliais estimuladas por estresse de cisalhamento aumentaram a concentração necessária de indutores para atingir 50% de agregação plaquetária, sendo assim, as plaquetas de pacientes com diabetes tipo 2 mostraram maior reatividade basal e foram mais influenciadas pela presença do endotélio do que as de indivíduos saudáveis (22).

De acordo com o estudo de Miao et al. (2016) as plaquetas de pacientes com DM2 demonstraram uma ativação mais rápida e intensa com o aumento da expressão de P-selectina (23).

O artigo de Kubisz et al. (2015) também relatou que as plaquetas de pacientes com DM2 mostram maior tendência à agregação, mesmo com estímulos mínimos, observando-se uma maior presença de agregados plaquetários na circulação desses pacientes, os marcadores de ativação plaquetária também são encontrados em níveis plasmáticos elevados. Kubisz et al. (2015) ainda descrevem diversas complicações de saúde como o risco cardiovascular, associadas à disfunção endotelial e ao aumento da agregação plaquetária em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (24).

Apesar de não se compreender completamente todos os mecanismos em que a hiperinsulinemia e a hiperglicemia contribuem para os efeitos pró-trombóticos, em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), por tratar-se de mecanismos complexos e multifatoriais vários estudos comprovam que a hiperglicemia provoca um estresse oxidativo que reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) levando a uma disfunção endotelial que leva a uma menor produção de inibidores da agregação plaquetária e ativa a coagulação. A resistência à insulina, além de comprometer a liberação de NO, contribuindo para um ambiente pró-trombótico, também contribui para produção excessiva de PAI-1 e fibrina que dificultam a quebra de coágulos.

O estudo contínuo sobre o papel da hiperglicemia e da resistência à insulina no desenvolvimento dessas anormalidades hemostáticas em pacientes com DM2 ganhou interesse como um alvo potencial para melhorar os resultados clínicos em pacientes, assim como, para prevenção de um mau prognóstico de eventos cardiovasculares e de complicações microvasculares, assim como, melhorar estratégias terapêuticas.

## **5. Conclusão**

As alterações hemostáticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 evidencia a relação entre o estado hiperglicêmico e o sistema de coagulação sanguínea. Os distúrbios na função plaquetária, a disfunção endotelial e o aumento da atividade dos fatores pró-coagulantes contribuem para um quadro de hipercoagulabilidade, favorecendo o risco de eventos trombóticos. Além disso, a resistência à insulina e o estado inflamatório crônico potencializam essas disfunções hemostáticas que aumentam as chances de complicações vasculares. Sendo assim, o monitoramento dos parâmetros hemostáticos e a implementação de estratégias terapêuticas voltadas para o controle glicêmico torna-se essencial na abordagem desses pacientes, visando assim à melhoria da qualidade de vida.

## 6. Referências bibliográficas

1. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Jun 2;2020(5).
2. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. Int J Mol Sci. 2019 Dec 2;20(24).
3. Diabetes [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/75661-novos-casos-de-diabetes-em-2023.aspx>
5. Verkleij CJN, De Bruijn RE, Meesters EW, Gerdes VEA, Meijers JCM, Marx PF. The Hemostatic System in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Cardiovascular Disease. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 May 3];17(6). Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029610384112&hl=pt-PT&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=zsWaOWPLqgdieoPprOF0QM&scisq=AAZF9b8O6Ujs4p4XGfjFn8ibuf1E](https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029610384112&hl=pt-PT&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=zsWaOWPLqgdieoPprOF0QM&scisq=AAZF9b8O6Ujs4p4XGfjFn8ibuf1E)
6. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. Pathol Int [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];70(6):309–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166823/>
7. Li L, Shi Z, Ma L, Lu Y. Analysis of the correlation between plasma coagulation factor VII, PAI-1, and uric acid with insulin resistance and macrovascular complications in elderly patients with type 2 diabetes. Ann Palliat Med [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 16];10(1):664–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545795/>
8. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Apr 13];11(1):61–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186491/>
9. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. J Biomed Sci [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2025 Apr 13];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750629/>

10. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2025 May 7];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170601/>
11. Przygodzki T, Luzak B, Kassassir H, Mnich E, Boncler M, Siewiera K, et al. Diabetes and Hyperglycemia Affect Platelet GPIIIa Expression. Effects on Adhesion Potential of Blood Platelets from Diabetic Patients under In Vitro Flow Conditions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 May 2 [cited 2025 Apr 13];21(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370146/>
12. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus: From a Theoretical to a Practical Perspective. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 5];2011:742719. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3159301/>
13. Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 May 5];37(6):423. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3881326/>
14. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2025 Jun 16];2(8):1282–91. Available from: <https://www.jthjournal.org/action/showFullText?pii=S1538783622182048>
15. Yu Y, Li W, Xu L, Wang Y. Circadian rhythm of plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 13];14:1124353. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10067678/>
16. Altalhi R, Pechlivani N, Ajjan RA. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Apr 13];22(6):3170. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8003717/>
17. Agarwal C, Bansal K, Pujani M, Singh K, Chauhan V, Rana D, et al. Association of coagulation profile with microvascular complications and glycemic control in type 2 diabetes mellitus – a study at a tertiary care center in Delhi. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 May 7];41(1):31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793102/>
18. Kumar S, Dey S, Bankul A, Kumari B, Das B, Giri G. Co-relation of coagulation profile with glycemic index in patients with type 2 diabetes. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2025 Mar [cited 2025 May 7];14(3):850–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40256092/>

19. Li Z, Qi C, Jia Z, Zhen R, Ren L, Jia Y, et al. The Correlation Between Estimated Glucose Disposal Rate and Coagulation Indexes in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity [Internet]. 2022 [cited 2025 May 7];15:2643–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36071794/>
20. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JCM, Hoekstra JBL. Hyperglycemia: A prothrombotic factor? Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2025 May 3];8(8):1663–9. Available from: <https://www.jthjournal.org/action/showFullText?pii=S1538783622068052>
21. Gajos G, Konieczynska M, Zalewski J, Undas A. Low fasting glucose is associated with enhanced thrombin generation and unfavorable fibrin clot properties in type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 7];14(1):44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4432887/>
22. De Franceschi MS, Palange AL, Mancuso A, Grande L, Muccari D, Scavelli FB, et al. Decreased platelet aggregation by shear stress-stimulated endothelial cells in vitro: Description of a method and first results in diabetes. Diab Vasc Dis Res [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2025 May 7];12(1):53–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349181/>
23. Miao X, Zhang W, Huang Z, Li N. Unaltered Angiogenesis-Regulating Activities of Platelets in Mild Type 2 Diabetes Mellitus despite a Marked Platelet Hyperreactivity. PLoS One [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 May 3];11(9):e0162405. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5017716/>
24. P K, L S, J S, P G, M M. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. World J Diabetes [Internet]. 2015 [cited 2025 May 3];6(3):423. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897353/>