



ANÁLISE DAS INTERFERÊNCIAS DA DIABETES NA HEMOSTASIA: IMPACTO NAS ALTERAÇÕES NO TEMPO DE PROTROMBINA (TP) E TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPA)

**NALANDA MARIA FERREIRA CORDEIRO; ALAN SANTOS DE FARIAS; DAVID
SOUTO MAIOR VASCONCELO; MATHEUS DUARTE LUCENA; KATHARINA
RODRIGUES DE LIMA PORTO RAMOS;**

RESUMO

O presente artigo visa verificar a correlação entre pacientes portadores de diabetes mellitus (DM) e transtornos de coagulação que afetem respostas do organismo dos indivíduos, causando alterações no tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada -- Para tal utilizou-se da revisão em literaturas, onde buscou-se fatores dos quais relacionam a doença aos efeitos causais das alterações da capacidade de coagulação sanguínea. Resultando assim em materiais cujo conjunto de informações discernem acerca de aspectos que influenciam direta ou indiretamente na correlação entre a DM e as modificações fisiológicas dos fatores TP e II bem como os fatores que se associam a eles. Sendo assim foi possível concluir que existe uma linha de associação do quadro diabético e sua progressão com distúrbios para os quais geram alterações na fisiologia normal da coagulação.

Palavras chave: Hipercoagulabilidade, Alterações fisiopatológicas, Coagulopatias.

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é um grave problema de saúde pública, não apenas no Brasil, mas em todo o mundo. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, mais de 13 milhões de brasileiros são afetados por essa doença, ocasionando uma problemática não apenas no controle glicêmico, mas também em nível sistêmico, de forma enfática, no sistema de coagulação sanguínea. Fisiologicamente, os componentes responsáveis pela ação coagulante, como proteínas, são encontrados de forma inativa na corrente sanguínea e são ativados a partir de uma cascata, ao término dessa cascata, o fibrinogênio é convertido à fibrina (Soares *et al.*, 2010).

O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada, são dois testes laboratoriais utilizados para avaliar a eficácia da coagulação sanguínea através do tempo que esses fatores levaram para serem ativados, sendo esses utilizados, respectivamente, para avaliar a via extrínseca e via intrínseca da coagulação (Zago *et al.*, 2014).

Um dos fatores que leva à ativação pró-coagulante são anormalidades nas proteínas plasmáticas utilizadas na coagulação. Essas anormalidades causam principalmente distúrbios de hipercoagulabilidade em pacientes diabéticos (Decroli E, 2019). Além disso, também ocorre um aumento do inibidor do ativador do plasminogênio, resultando em uma diminuição da fibrinólise. TP, TTPa, proteína C e proteína S além do fator VII elevado, são responsáveis pelo quadro de hipercoagulabilidade em pacientes com DM (Thukral, et al, 2018), ambos são testes globais usados para avaliar o sistema de coagulação para fins clínicos (Soares *et al.*, 2010), levando, conseqüentemente, a alterações no tempo da protrombina e da

tromboplastina parcial ativada. O presente estudo tem como objetivo abordar a interferência dessa condição e seu impacto nesses fatores.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada nas plataformas PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando as palavras-chave "Procoagulant", "Prothrombin time (PT)", "Activated partial thromboplastin time (APTT)" e "Tissue factor". Foram encontrados 186 artigos em inglês, e os critérios de exclusão incluíram apenas publicações dos últimos 5 a 10 anos (2014-2024). Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente a relação entre diabetes mellitus e os marcadores de coagulação (PT, TTPa, fator tecidual), além de ensaios in vitro, populações não humanas, revisões narrativas e artigos duplicados ou com metodologias inadequadas. No final, 10 artigos relevantes foram selecionados, relatando a atividade pró-coagulante, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e fator tecidual em pacientes diabéticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos dados obtidos em 10 artigos que foram escolhidos, de acordo com os critérios de inclusão a investigação das interferências do diabetes mellitus na hemostasia, com foco principalmente nas alterações nos tempos de protrombina e de ativação parcial da tromboplastina. A análise inclui a comparação dos resultados com a literatura científica existente, destacando a relevância e limitações dos achados.

O estudo de 2022 conduzido pelo Departamento de Tecnologia de Laboratório Médico na Indonésia, realizado por Nikrna, examinou a relação entre a duração do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e os níveis de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em 30 pacientes com DM tipo 2. Utilizando o teste de correlação de Pearson, foi verificado que não houve correlação significativa entre a duração do DM e os níveis de TP ($p = 0,506$, ou seja, $p > 0,05$). No entanto, houve uma correlação significativa entre a duração do DM e o TTPa ($p = 0,014$, ou seja, $p < 0,05$).

A ausência de correlação entre a duração do DM e os níveis de tempo de protrombina (TP) sugere que a progressão da diabetes não impacta diretamente o tempo de protrombina. No entanto, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é afetado conforme a duração da doença. Pacientes com diabetes prolongada podem apresentar alterações hemostáticas maiores, especialmente no TTPa, gerando um impacto no equilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes. Embora o estudo tenha uma amostra relativamente pequena, ele fornece evidências de que a duração da diabetes mellitus pode afetar os mecanismos de coagulação, especialmente o TTPa (Nikma, 2022).

No estudo de Ambelu et al. (2018), foram analisados 40 diabéticos tipo 2 tratados, 40 não tratados e 40 indivíduos não diabéticos para avaliar os efeitos do diabetes nos tempos de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e na contagem de plaquetas. Os resultados mostraram que os diabéticos não tratados tiveram o TTPa mais curto ($25,42 \pm 8,46$ s) quando comparados aos diabéticos tratados ($34,4 \pm 5,3$ s) e aos não diabéticos ($32,8 \pm 4,12$ s). Esse encurtamento do TTPa em pacientes não tratados foi estatisticamente significativo ($P < 0,001$), indicando que diabéticos não tratados têm um risco maior de formação de coágulos.

Logo, isso significa que pessoas com diabetes tipo II, especialmente aquelas não tratadas, têm alterações no TTPa, sugerindo que seu sangue coagula mais rápido, o que pode aumentar o risco de trombozes ou outros problemas de coagulação. Já os diabéticos que estão em tratamento têm tempos de coagulação mais próximos dos valores normais, o que mostra que o tratamento ajuda a controlar esses riscos. O tamanho relativamente

pequeno da amostra do referido artigo (apenas 40 indivíduos em cada grupo), pode afetar a generalização dos resultados para populações maiores.

O estudo de Thukral et al. (2018) investigou a relação entre diabetes e coagulação em 50 pacientes diabéticos e 50 indivíduos saudáveis. Os diabéticos apresentaram: TP médio de 17,48 segundos versus 14,52 segundos nos controles ($p = 0,012$), e TTPa médio de 48,12 segundos contra 30,56 segundos nos controles ($p = 0,001$), indicando tempos de coagulação mais prolongados. Não houve diferença significativa nos níveis de dímero D entre os grupos ($p = 1,000$). Pressuposto isto, os achados deste estudo reforçam a importância de vistoriar os parâmetros de coagulação em pacientes diabéticos, uma vez que alterações significativas foram observadas em comparação com indivíduos saudáveis. Embora não tenha sido encontrada diferença nos níveis de dímero D, os resultados relacionados ao TP e TTPa são relevantes para entender como o diabetes pode afetar a coagulação e, potencialmente, aumentar o risco de complicações hemorrágicas ou trombóticas.

O estudo do Departamento de Bioquímica da ASRAM (2014) avaliou 32 pacientes diabéticos tipo II sem hipertensão (Grupo A), 52 com hipertensão (Grupo B) e 30 controles saudáveis, totalizando 114 sujeitos. O foco foi comparar glicose no sangue, IMC e os parâmetros de coagulação, como TP e TTPa. Os resultados mostraram que o TTPa foi prolongado nos diabéticos do Grupo A em comparação aos controles ($p < 0,001$). No Grupo B, a hipertensão associada ao diabetes elevou a glicose e IMC, agravando os parâmetros de coagulação. O TP, no entanto, não mostrou variações significativas entre os grupos.

O artigo de Soares et al. (2010) revisa as alterações hemostáticas em pacientes com diabetes mellitus e nefropatia diabética (ND), destacando que o controle glicêmico pode reduzir a hiper-reatividade plaquetária. O estresse oxidativo influencia os níveis dos fatores de coagulação, resultando em hemostasia anormal e mudanças nos marcadores séricos. Diabéticos apresentam maior tendência trombótica devido à hiper-reatividade plaquetária e ativação de fatores pró-trombóticos, fatores que contribuem para aterosclerose prematura e formação de trombos (Alsharidah, 2022). O estudo ressalta a importância do fibrinogênio e do fator de Von Willebrand (FVW) como preditores de ND, enfatizando o papel dos marcadores hemostáticos no manejo clínico das complicações vasculares associadas ao diabetes. A conclusão aponta que o desequilíbrio hemostático em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 pode levar a graves complicações cardiovasculares.

No estudo realizado por Lim et al. (2021), foram investigados ensaios de coagulação global em 147 pacientes adultos com diabetes mellitus, sem anticoagulação, diálise ou malignidade ativa, recrutados em clínicas de endocrinologia. Entre os pacientes, 19 tinham diabetes tipo 1 (DMI), 120 tinham diabetes tipo 2 (DM2) e oito apresentavam diabetes autoimune latente. Foram realizados ensaios de tromboelastografia (TEG), trombograma automatizado calibrado (CAT) e potencial hemostático total (OHP), com os resultados sendo comparados a 153 controles saudáveis. Os pacientes diabéticos mostraram uma amplitude máxima significativamente maior no TEG (68,6 mm vs. 60,2 mm, $p < 0,001$) e um aumento expressivo no OHP (9,3 vs. 6,4, $p < 0,001$) em relação aos controles, enquanto os parâmetros do CAT eram semelhantes entre os grupos. Observou-se que os pacientes com DM2 eram mais hipercoaguláveis do que os com DMI na maioria dos biomarcadores avaliados, além de que aqueles com complicações microvasculares apresentaram maior geração de trombina e níveis mais altos de fibrina em comparação aos pacientes sem essas complicações (Lim et al., 2021).

No estudo prospectivo de caso-controle realizado por Kim et al. (2014), foram comparados 89 pacientes com diabetes a 49 controles saudáveis com o objetivo de avaliar a geração de trombina em pacientes diabéticos sem complicações macrovasculares, utilizando

um trombograma automatizado calibrado com fator tecidual, com ou sem adição de trombomodulina. Os resultados revelaram que os pacientes diabéticos apresentaram um estado de hipercoagulabilidade em relação aos controles, conforme indicado pelos ensaios de geração de trombina. Esse estado foi atribuído a altos níveis dos fatores de coagulação II, V, VII, VIII e X, além de baixos níveis de proteína C. Pacientes que faziam uso de estatinas ou bloqueadores dos receptores da angiotensina mostraram uma diminuição na razão do potencial de trombina endógena e um aumento nos níveis de proteína C, sugerindo uma hipercoagulabilidade relativa. O estudo enfatiza a importância dos níveis de fatores de coagulação e da proteína C na geração de trombina em pacientes diabéticos, mesmo na ausência de complicações macrovasculares (Kim et al., 2014).

No estudo realizado por Nogami et al. (2017), uma análise retrospectiva foi conduzida para avaliar o risco de coagulação intravascular disseminada (CIVD) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A pesquisa incluiu um total de 797.324 admissões hospitalares, das quais 435.354 envolveram pacientes com idades entre 18 e 79 anos diagnosticados com diabetes ou internados em hospitais que forneceram dados laboratoriais entre janeiro de 2010 e setembro de 2014. A análise de regressão logística indicou que o risco de CIVD era significativamente maior em pacientes com DM2, com uma razão de chances ajustada de 1,39 (IC 95%: 1,32 a 1,45). Esses achados reforçam a necessidade de um monitoramento cuidadoso da coagulação em diabéticos, especialmente em aqueles com complicações ou em uso de insulina.

Os dados apresentados no estudo mostraram que 75% dos diagnósticos de CIVD ocorreram no momento da admissão, com uma taxa de mortalidade de 32,0% para os pacientes com CIVD, em comparação a 3,4% entre aqueles sem essa condição. Além disso, a análise destacou o risco elevado de CIVD em pacientes com DM2, sublinhando a hipercoagulabilidade associada à condição, particularmente em pacientes que faziam uso de insulina. Esses achados ressaltam a importância de intervenções precoces e de um monitoramento rigoroso da coagulação para melhorar os desfechos clínicos em populações vulneráveis (Nogami et al., 2017).

O artigo de Domingueti et al. (2016) explorou-se as interações entre estresse oxidativo, inflamação e hipercoagulabilidade no diabetes mellitus, e como esses fatores contribuem para complicações vasculares em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. A revisão enfatiza a disfunção endotelial como um precursor crítico de eventos vasculares adversos, que se correlaciona diretamente com a ativação de marcadores inflamatórios e pró-coagulantes.

Os autores enfatizam a hipercoagulabilidade em pacientes com diabetes, evidenciada por modificações nos testes de coagulação, como o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada e o Tempo de Protrombina. O TTPa, responsável por medir a via intrínseca da coagulação, pode apresentar prolongamento em pacientes diabéticos devido a alterações nos fatores de coagulação, o que reflete um risco aumentado de trombose. O TP, que avalia a via extrínseca da coagulação, é frequentemente influenciado pela inflamação e pela atividade dos fatores de coagulação, que podem estar comprometidos em indivíduos com diabetes. A interação entre esses testes é crucial, uma vez que um aumento na hipercoagulabilidade pode reduzir o tempo de coagulação, elevando o risco de eventos trombóticos (Domingueti et al., 2016).

Ademais, os marcadores inflamatórios, como o fator de Von Willebrand (FVW), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estão frequentemente elevados em pacientes diabéticos, o que ativa a hemostasia e aumenta o risco de eventos cardiovasculares. A interação entre estresse oxidativo, inflamação e hipercoagulabilidade cria um ciclo vicioso que agrava as complicações vasculares (Domingueti et al., 2016).

4 CONCLUSÃO

Alicerçado na literatura, foi possível averiguar a correlação de distúrbios de coagulação com quadros de diabetes mellitus, de modo que os pacientes portadores da patologia apresentem quadros de hipercoagulabilidade, fruto da elevação de fatores da coagulação e da redução dos níveis de proteína C, bem como o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada e do tempo de protrombina; sendo sua alteração um indicativo importante de distúrbios hemostáticos. Esses fenômenos estão relacionados com os altos índices glicêmicos, o que ressalta a necessidade de controlar o quadro hiperglicêmico, visando evitar o agravamento da condição do indivíduo. Assim, é fundamental fomentar o autocuidado por meio de ações que promovam a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBELU, Y. A. et al. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet counts of type II diabetes mellitus: a comparative study. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 17, n. 2, p. 117-121, 9 ago. 2018.
- ALSHARIDAH, A. S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. **Blood Research**, v. 57, n. 2, p. 101-105, 27 maio de 2022.
- CASTRO, R. M. F. et al. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 3349-3391, jan. 2021.
- DOMINGUETI, C. P. et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 4, p. 738-745, maio 2016.
- FERREIRA, L. T. et al. Diabetes mellitus: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, set. 2011.
- KIM, H. K. et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 3, p. 365-369, maio 2014.
- LIM, H. Y. et al. Global coagulation assays in patients with diabetes mellitus. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 7, out. 2021.
- NIKMA, N. The Relationship between Duration of Suffering from Diabetes Mellitus and Levels of Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). **Jurnal Kesehatan**, v. 15, n. 1, p. 62-66, 11 fev. 2022.
- NOGAMI, K. et al. Risk of disseminated intravascular coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 7, n. 1, p. e013894, jan. 2017.

PITITTO, B. A. et al. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. **Departamento de Saúde Pública**, 2015.

P. KRISHNA CHAITANYA, P. K.; KAVURI, S.; AMBIKA DEVI, K. Comparison of Prathrambin Time and Activated Partia! Thramboplastin Time between patients with diabetes. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 5, n. 3, p. B705-B709, 2014.

SOARES, A. L. et al. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 482-488, 2010.

THUKRAL, S. et ai. Prathrambin Time (PT) and Activated Partia! Thramboplastin Time (APTT) in Type 2 Diabetes Mellitus: a Case Contrai Study. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/331327032 Prathrambin Time PT and Activated Partia! T hramboplasti n Time APTT in Type 2 Diabetes Mellitus a Case Contral Study](https://www.researchgate.net/publication/331327032_Prathrambin_Time_PT_and_Activated_Partia!_Thramboplastin_Time_APTT_in_Type_2_Diabetes_Mellitus_a_Case_Contral_Study), 2018