



LEVANTAMENTO DO PERFIL DE PACIENTES COM ALTERAÇÕES GLICÊMICAS, ATENDIDOS NO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO E VERIFICAÇÃO DA POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM DISTÚRBIOS HEMOSTÁTICOS

KELLY COSTA DE ALMEIDA; PERLA MENDONÇA ROQUE; GIOVANI CARLO VERÍSSIMO DA COSTA; FABIANA NUNES GERMANO

RESUMO

De acordo com o Atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF), no ano de 2021, aproximadamente 537 milhões de pessoas tinham diabetes mellitus, e estima-se que esse número chegue a 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045. O diabetes perturba o equilíbrio fisiológico entre a coagulação e a fibrinólise, levando a um estado pró-trombótico caracterizado por hipersensibilidade plaquetária, distúrbios dos fatores de coagulação e hipofibrinólise. No que se refere a sistema de coagulação, a utilização dos termos intrínseco e extrínseco ainda pode ser útil na realização de dois exames laboratoriais: o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Na realização destes testes in vitro, cria-se a condição preferencial para ativação das vias intrínseca (avaliada pelo TTPA) e extrínseca (avaliada pelo TP). Este trabalho teve como objetivo realizar o levantamento do perfil dos pacientes com alterações glicêmicas, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Saúde de Nova Friburgo e verificar a correlação com distúrbios hemostáticos identificados pela mensuração do TP e TTPa. Para isso, foi realizado um levantamento de todos os pacientes atendidos no período de de 2019 a 2024 e selecionados critérios de inclusão e exclusão para posterior análise detalhada dos dados obtidos. Os resultados dos exames foram organizados em uma planilha em Excel® (Microsoft Corporation). Por fim, esses dados foram comparados e analisados relacionando a glicemia com resultado de TP e TTP não sendo observado alterações significativas para afirmar alterações hemostáticas. As análises evidenciaram que a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com prevalência de idosos, pré-diabético e perfil hemostático de hemostático dentro da normalidade, sem evidências das correlações entre os dados selecionados.

Palavras-chave: hemostasia, diabetes mellitus, glicemia.

1 INTRODUÇÃO

Hemostasia é o evento para prevenção de perda sanguínea quando um vaso é seccionado ou rompido. Consiste em um sistema de equilíbrio entre mecanismos prócoagulantes e anticoagulantes. Os mecanismos envolvidos nesse processo, constituintes do sistema hemostático, devem ser regulados para simultaneamente contrapor-se à perda excessiva de sangue e evitar a formação de trombos intravasculares, decorrentes de formação excessiva de fibrina (Franco,2001). Na hemostasia, dois componentes estão envolvidos, as plaquetas e o sistema de coagulação (Neubauer, K., Zieger, B.,2021). A resposta hemostática normal depende

da interação entre endotélio, plaquetas circulantes, fatores de coagulação, inibidores da coagulação e componentes do mecanismo fibrinolítico (Franco,2001).

A coagulação sanguínea é iniciada tanto na hemostasia normal como na trombose patológica (Smith *et al.*,2015). Entretanto, a hemostasia é um processo fisiológico pelo qual a coagulação sela o extravasamento sanguíneo após um dano tecidual, enquanto a trombose é um grupo de condições patológicas em que a cascata de coagulação é desencadeada no lúmen do vaso sanguíneo, levando a formação de um trombo (Smith *et al.*,2015). Atualmente a representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. Esse modelo elucidada o conceito de que não há distinção clara entre o sistema intrínseco e extrínseco, que atuam de modo interativo in vivo (Vine, 2009). No entanto, vale ressaltar, que no que se refere a sistema de coagulação, a utilização dos termos intrínseco e extrínseco ainda pode ser útil na realização de dois exames laboratoriais: o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Na realização destes testes in vitro, cria-se a condição preferencial para ativação das vias intrínseca (avaliada pelo TTPa) e extrínseca (avaliada pelo TP) (Franco,2001).

Diabetes mellitus é uma doença crônica que impacta na qualidade de vida dos indivíduos. É caracterizada por hiperglicemia atribuída a deficiência ou resistência à insulina. É uma doença multissistêmica associada a complicações microvasculares como retinopatia, neuropatia e nefropatia. As complicações macrovasculares são aceleradas pela aterosclerose resultando em doença vascular periférica, doença arterial coronariana prematura (DAC) e aumento do risco de doenças cerebrovasculares. Sendo 80% das causas de morte associadas a eventos trombóticos (Kaur *et al.*, 2018).

Diversas alterações coagulatórias são observadas em indivíduos com *Diabetes mellitus* Tipo 1 (DM1) ou Tipo 2 (DM2). (Sobczak & Stewart, 2019). A hiperglicemia, dislipidemia e outros distúrbios metabólicos consequentes do diabetes, afetam a parede vascular por uma série de eventos, incluindo disfunção endotelial, hiperatividade plaquetária, estresse oxidativo e inflamação de baixo grau (Kaur *et al.*, 2018). A ativação desses eventos favorece a um estado pró-trombótico caracterizado por hipersensibilidade plaquetária, desordens dos fatores de coagulação e hipofibrinólise, conforme ilustrado na (Li *et al.*, 2021).

Relacionar a glicemia elevada com testes laboratoriais da coagulação como PT e TTPa para avaliação de possíveis alterações hemostáticas é crucial para avaliar se existe a possibilidade de detectar por meio destes testes as alterações hemostáticas e as chances de um indivíduo com glicemia elevada desenvolver eventos trombóticos. Além disso, a pesquisa pode fornecer dados importantes para futuros estudos com o objetivo de encontrar testes laboratoriais de coagulação ou desenvolvimento de novos testes como prognóstico, evitando complicações futuras relacionadas à eventos trombóticos da doença e proporcionando maior qualidade de vida para esses pacientes.

O objetivo desse trabalho foi realizar o levantamento do perfil dos pacientes com alterações glicêmicas, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Saúde de Nova Friburgo e verificar a correlação com distúrbios hemostáticos identificados pela mensuração de PT e TTPA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

As fontes de dados selecionadas foram os resultados das análises realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Nova Friburgo de pacientes incluídos nos projetos de extensão, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição, sob o número do Parecer 3.433.214.

Primeiramente foi realizado um levantamento de todos os pacientes atendidos no período de de 2019 a 2024. Para uma triagem inicial foram considerados como critérios de

inclusão primários a presença dos dados como origem dos pacientes, data de realização do exame, sexo, idade, glicemia basal igual ou acima de 100 mg / dL, PT, TTPa e EAS. Os critérios de exclusão foram então a ausência desses dados. Os pacientes que passaram pelas triagens iniciais foram analisados na íntegra e foram organizados em uma planilha em Excel® (Microsoft Corporation).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total 51 pacientes atenderam aos critérios de inclusão, sendo 51% composto por pessoas do sexo feminino e 49% masculino (Figura 1). A maioria dos pacientes eram idosos, que corresponderam a 56,9% dos pacientes, seguidos de adultos (21%) (Figura 1).

Das análises da glicose em jejum, foi possível identificar que 66,7% dos pacientes possuíam alterações glicêmicas, se encaixando no critérios de pré-diabéticos, enquanto os demais apresentaram valores igual ou superior a 126 mg / dL. Contudo, 54,9% desses pacientes não utilizavam nenhum tipo de medicação (Figura 2).

Em relação à hemostasia, a maior parte das pessoas selecionadas não apresentavam nenhum tipo de alteração hemostática, pois foi observado que 82,4% possuíam *PT* com valor normais e 86,7% com *TTPa* normal. O maior tempo encontrado de *PT*, foi de 44 segundos, mas apresentava *TTPa* normal, se tratava de uma paciente do sexo feminino com 58 anos, com glicemia basal de 152 mg / dL, que relatou fazer uso de insulina (Figura 3).

Apenas um paciente apresentou glicosúria, o valor correspondente na fita foi de 1000 mg/dL, no entanto, a glicemia basal era de 116 mg / dL, com valor de *PT* e *TTPa* dentro da normalidade (Figura 4).



Figura 1: Levantamento do perfil dos pacientes selecionados para o estudo.



Figura 2: Distribuição dos pacientes com alterações glicêmicas.

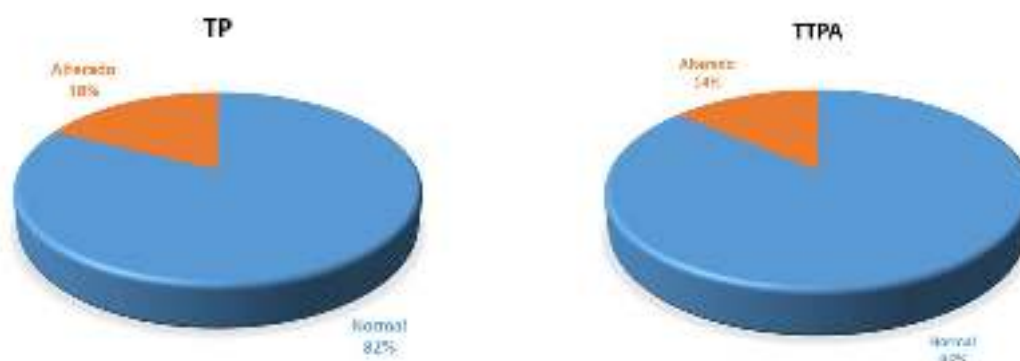


Figura 3: Percentual de pacientes normais e alterados nos testes de coagulação.

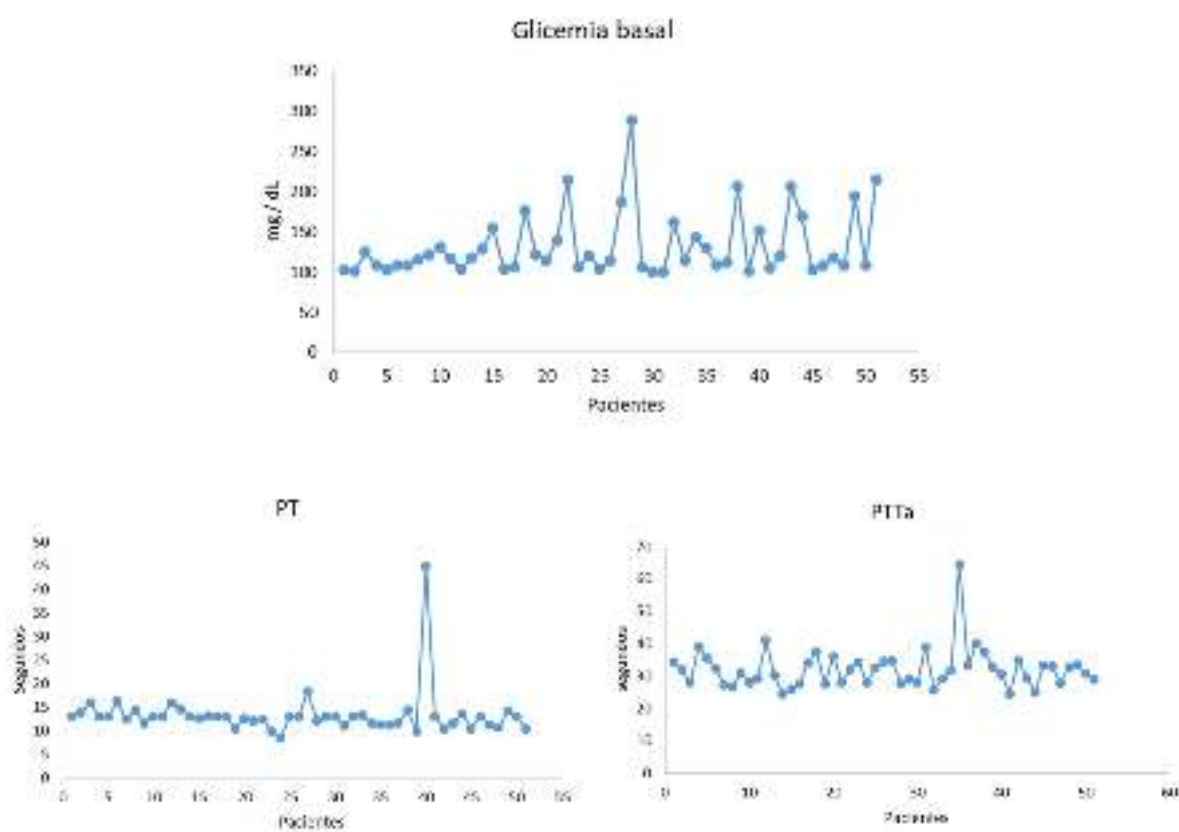


Figura 4: Distribuição dos valores de glicemia basal, PT e PTTa dos pacientes selecionados.

O diabetes perturba o equilíbrio fisiológico entre a coagulação e a fibrinólise, levando a um estado pró-trombótico caracterizado por hipersensibilidade plaquetária, distúrbios dos fatores de coagulação e hipofibrinólise. A hiperglicemia e a resistência à insulina também aumentam o nível de mediadores pró-coagulação, como o fator tecidual (TF), os fatores de coagulação (VII, IX, XI e XII) e trombina. A diabetes prejudica a fibrinólise, diminuindo o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), bem como aumentando o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e o inibidor do ativador da trombina (TAFI). (Li *et al.*, 2021)

Os testes da coagulação são ensaios que avaliam a taxa de formação de um coágulo a partir do momento que a cascata de coagulação é iniciada. Estes testes são utilizados para identificar defeitos das vias extrínseca, intrínseca e comum da coagulação (Winter *et al.*, 2017).

Os testes de coagulação realizados no estudo foram TP (tempo de protrombina) e TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada). O teste TP avalia a via extrínseca e comum, sendo sensível à deficiência de fatores V, VII e X e menos sensível à deficiência de fator II e fibrinogênio. O TP é habitualmente utilizado para avaliação terapêutica de uso de anticoagulantes (Winter *et al.*, 2017). Enquanto o teste de TTPa avalia a via intrínseca e comum da coagulação, sendo sensível a deficiências de fatores: II, V, VII, IX, X, XI e XII e fibrinogênio (Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias, Ministério da Saúde, 2016). Como a hiperglicemia causa um aumento quantitativo e qualitativo dos fatores de coagulação como fator tecidual, VII, XII, XI e IX o objetivo principal do estudo foi de observar os resultados dos testes visando relacionar a glicemia com o intuito de avaliar a possibilidade de detectar essas alterações nos testes de coagulação TP e TTPa.

No presente estudo não foram encontrados resultados alterados significativos para afirmar que existe a possibilidade de detecção de alterações hemostáticas e as chances de um indivíduo com glicemia elevada desenvolver eventos trombóticos a partir dos testes de coagulação utilizados na pesquisa. Os pacientes que apresentaram alterações dos testes de coagulação realizados informaram que faziam uso de anticoagulantes orais, por questões cardíacas.

Os ensaios dos testes de coagulação são afetados por diversos interferentes, sendo eles divididos em: interferências biológicas (devido a uma alteração no sistema de coagulação dos pacientes podendo ser congênita ou adquirida), físicas (devido a erros pré-analíticos) e químicas (presença de fármacos). A presença de substância ativa na corrente sanguínea como antagonista de vitamina K e anticoagulantes orais direto (DOAC) são interferentes dos testes de coagulação. (Ulrich, 2023).

O uso de medicamentos, principalmente, anticoagulantes interferiram na análise da real condição dos pacientes. Os passos futuros deste estudo incluem uma amostragem maior, separação de pacientes que realizam uso de anticoagulantes e os que não utilizam para comparar os resultados e utilização mais parâmetros para obtenção de dados como HB1Ac e EAS.

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho não encontrou alterações significativas na amostragem estudada. Não sendo possível correlacionar as alterações hemostáticas por questões prévias associadas às medicações ou consequências da hiperglicemia. Faz-se necessário a continuidade desse estudo, com maior número de pacientes e mais parâmetros para análise como hemoglobina glicada.

REFERÊNCIAS

- FRANCO RF. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina, Ribeirão Preto, jul./dez. 2001. 34:229-237
- KAUR R, KAUR M, SINGH J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. **Cardiovasc Diabetol**. 2018 Aug 31;17(1):121.
- LI X, WEBER NC, COHN DM, HOLLMANN MW, DEVRIES JH, HERMANIDES J, PRECKEL B. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. **J Clin Med**. 2021 May 29;10(11):2419.
- MANUAL DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS E PLAQUETOPATIAS, 2016.
- NEUBAUER, K., ZIEGER, B. Células endoteliais e coagulação. **Cell Tissue Res** 387 391–398 (2022).
- SMITH JD, HOU T, LUDWIG DS, et al. Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. **Am J Clin Nutr**. 2015;101(6):1216-1224. doi:10.3945/ajcn.114.100867
- SOBCZAK, AIS; STEWART, AJ Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 **Diabetes. Int. J. Mol. Ciência** 2019 , 20 , 6345.
- WINTER WE, FLAX SD, HARRIS NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. **Lab Med**. 2017;48(4):295-313.
- VINE, ANDREW K. “Recent advances in haemostasis and thrombosis.” **Retina (Philadelphia, Pa.)** vol. 29,1 (2009): 1-7.