

LUCA FORTES GIFFONI

**Influência do Diabetes mellitus tipo 2, da dislipidemia e da hipertensão arterial
sistêmica sobre o sistema hemostático: um relato de caso**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP
ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS - DEACL



LUCA FORTES GIFFONI

**Influência do Diabetes mellitus tipo 2, da dislipidemia e da hipertensão arterial
sistêmica sobre o sistema hemostático: um relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, como
requisito parcial para a obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carmen Aparecida de Paula

OURO PRETO
2026



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luca Fortes Giffoni

Influência do Diabetes Mellitus tipo 2, da dislipidemia e da hipertensão arterial sistêmica sobre o sistema hemostático: um relato de caso

Monografia apresentada ao Curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 31 de julho de 2026.

Membros da banca

Doutora Carmen Aparecida de Paula (DEACL/UFOP) - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora Nancy Scardua Binda - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora Liliane Maria Vidal Siqueira - Universidade Federal de Ouro Preto

Carmen Aparecida de Paula, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/08/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Aparecida de Paula, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/08/2026, às 19:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1152641** e o código CRC **2764D75D**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a mim mesmo, porque sem a minha persistência, nada disso teria acontecido. Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Carmen Aparecida de Paula, por aceitar me orientar neste desafiador trabalho de pesquisa. A todos os meus professores do curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) pela excelência da qualidade técnica de cada um e por todos os ensinamentos e conselhos. Agora sobre os agradecimentos que afofam o peito: Mamãe e papai, Delsia e Benedito, por sempre estar ao meu lado, me incentivando durante toda minha jornada, me apoiando e ensinando. Meus avós, Sebastião (*in memoriam*) e Terezinha, por ter estado e se mantendo junto a mim nessa trajetória. Meu irmão de sangue, Tomás, pelas vezes em que me ajudou a me manter firme e forte na graduação. Minha amada Mara, por sempre estar disponível e de braços abertos quando mais precisei. Minhas melhores amigas de longa data, Marina, Carolina e Thais, por serem minhas maiores fãs. Minha amada casa, República Arte & Manha, e todos que permearam durante minha permanência, foram vocês que me ajudaram a moldar quem sou hoje, e tenho vontade de guardar cada um dentro do bolso. Minhas irmãs e irmãos de alma, que Ouro Preto me apresentou, Dayannie, Renata, Gustavo, Juliana, Iara, Gabriel, Rebeca e Terra. Meus amigos da graduação, Beatriz, Josiane, Josi, Tatiane, Hellen, Karine, Maria Eduarda, João Felipe, que dividiram comigo mais do que apenas o peso das provas, mas as dúvidas que viraram certezas, e as pausas no corredor que guardarei no peito.

Obrigado a todos que me ajudaram a chegar até aqui, nada de mim seria sem vocês.

“Eu sou de ferro, eu sou de aço, indestrutível. E nada vai me parar, eu vou até o fim.”

RESUMO

O Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são condições crônicas de alta prevalência global que frequentemente coexistem e podem atuar de maneira sinérgica para exacerbar o risco cardiovascular. Além das complicações macro e microvasculares classicamente reconhecidas, como nefropatia, retinopatia e doença arterial coronariana, as três condições patológicas favorecem um ambiente pró-trombótico que pode levar a uma maior morbimortalidade. A homeostase corporal depende da integridade endotelial e da funcionalidade dos sistemas anticoagulantes naturais, principalmente da antitrombina, das proteínas C e S e do inibidor da via do Fator Tecidual. Este trabalho teve como objetivo analisar a influência do DM2 e da HAS na desregulação da hemostasia, descrevendo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e observando, na prática clínica, como a associação dessas comorbidades pode predispor a alterações no perfil de coagulação. Para isso, foi realizada revisão narrativa da literatura nas bases CAPES, SciELO e PubMed, entre fevereiro e junho de 2026, além da elaboração de um estudo de caso clínico. No DM2, a hiperglicemia crônica gera Produtos de Glicação Avançada (AGEs) que ativam vias inflamatórias, aumentam o estresse oxidativo e elevam o Inibidor da Ativação do Plasminogênio-1 (PAI-1), o que pode comprometer a fibrinólise. Na dislipidemia, o acúmulo e oxidação do LDL reduzem a produção de óxido nítrico e podem favorecer trombos. Já a HAS causa lesão mecânica ao endotélio e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, intensificando uma resposta pró-coagulante. Foi descrito um caso clínico de paciente de 81 anos com DM2, HAS e dislipidemia não controlados, que evoluiu para infarto agudo do miocárdio e foi submetida à angioplastia com stent farmacológico. Após a revisão farmacoterapêutica e o acompanhamento multidisciplinar, observou-se melhora significativa dos parâmetros laboratoriais em cinco meses (HbA1c 6,8%; LDL 141,8 mg/dL; HDL 58 mg/dL). O estudo evidencia que a avaliação clínica, associada à investigação laboratorial criteriosa, é fundamental para o prognóstico e para a escolha da melhor conduta terapêutica, reforçando que o manejo eficaz dessas comorbidades pode prevenir novas complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* Tipo 2; Hipertensão Arterial Sistêmica; Hipercoagulabilidade; Disfunção endotelial; Trombose; Dislipidemia.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, and systemic arterial hypertension (SAH) are chronic conditions with high global prevalence that frequently coexist and can act synergistically to exacerbate cardiovascular risk. Beyond the classically recognized macro- and microvascular complications—such as nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease—these three pathological conditions foster a pro-thrombotic environment that can lead to increased morbidity and mortality. Body homeostasis relies on endothelial integrity and the functionality of natural anticoagulant systems, primarily antithrombin, proteins C and S, and tissue factor pathway inhibitor. This study aimed to analyze the influence of T2DM and SAH on hemostatic dysregulation by describing the underlying pathophysiological mechanisms and observing, in clinical practice, how the association of these comorbidities can predispose patients to alterations in their coagulation profile. To this end, a narrative literature review was conducted using the CAPES, SciELO, and PubMed databases between February and June 2026, alongside the development of a clinical case study. In T2DM, chronic hyperglycemia generates advanced glycation end-products (AGEs) that activate inflammatory pathways, increase oxidative stress, and elevate plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels, potentially impairing fibrinolysis. In dyslipidemia, LDL accumulation and oxidation reduce nitric oxide production and may promote thrombus formation. Meanwhile, SAH causes mechanical injury to the endothelium and activates the renin-angiotensin-aldosterone system, intensifying the pro-coagulant response. A clinical case is described involving an 81-year-old patient with uncontrolled T2DM, SAH, and dyslipidemia who developed acute myocardial infarction and underwent angioplasty with a drug-eluting stent. Following the pharmacotherapeutic review and multidisciplinary monitoring, a significant improvement in laboratory parameters was observed over five months (HbA1c 6.8%; LDL 141.8 mg/dL; HDL 58 mg/dL). The study demonstrates that clinical assessment, combined with thorough laboratory investigation, is crucial for prognosis and the selection of the optimal therapeutic approach, reinforcing that the effective management of these comorbidities can prevent further cardiovascular complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Systemic arterial hypertension; Hypercoagulability; Endothelial dysfunction; Thrombosis; Dyslipidemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hemostasias primária, secundária e fibrinólise	16
Figura 2 – Esquema da cascata de coagulação.....	18
Figura 3 – Controle fisiológico da coagulação	21
Figura 4 – Fases da cascata da coagulação	24
Figura 5 – Funções pleiotrópicas dos macrófagos sobre o endotélio vascular.....	28
Figura 6 – Ativadores de plasminogênio	30
Figura 7 – Influencia da hipertensão sobre a integridade vascular. Tensão de cisalhamento	32
Figura 8 – Desenvolvimento da aterosclerose.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Avaliação analítica realizada no momento da internação.....	38
Quadro 2 - Avaliação analítica 15 dias após internação	40
Quadro 3 - Avaliação analítica realizada seis meses após assistência do cardiologista e suplementação com Vitamina B12	42
Quadro 4 - Prescrição de medicamentos a serem usados em domicílio após alta hospitalar.....	43
Quadro 5 - Prescrição de medicamentos a serem usados após consulta com o cardiologista.....	44
Quadro 6 - Avaliação analítica realizada anterior, durante e após tratamento.....	45
Quadro 7 - Evolução do perfil glicêmico da paciente.....	46
Quadro 8 - Evolução do perfil lipídico da paciente.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AGEs	Produtos de Glicação Avançada
Ang II	Angiotensina II
APC	Proteína C ativada
BRA	Bloqueadores do receptor da angiotensina II
COX-1	Ciclooxigenase-1
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
EPCR	Receptor endotelial da Proteína C
ET-1	Endotelina-1
FT	Fator Tecidual
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL-1	Interleucina-1
IL-10	Interleucina-10
IL-6	Interleucina-
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
Lp-a	Lipoproteína-a
MAPK	Proteína Quinase ativada por mitógenos
NF- κ B	Fator Nuclear <i>kappa</i> B
NO	Óxido Nítrico
NO/VASP	Óxido nítrico/fosfoproteína estimulada por vasodilatador
PAI-1	Inibidor da Ativação do Plasminogênio-1
PAI-2	Inibidor da Ativação do Plasminogênio-2
PAI-3	Inibidor da Ativação do Plasminogênio-3
PCR	Proteína C reativa
PGI ₂	Prostaciclina-2
PI3K/Akt	Via da fosfatidilinositol-3-quinase
RAGE	Receptores de Glicação Avançada
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina-trombomodulina
TEV	Tromboembolismo venoso
TFPI	Inibidor da via de Fator Tecidual
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
TM	Trombomodulina
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral tipo alfa
TP	Tempo de Protrombina
t-PA	Ativador de plasminogênio tecidual
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada

TVP	Trombose Venosa Profunda
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
u-PA	Ativador plasminogênio uroquinase
VCAM-1	Molécula de adesão de células vasculares-1
Vigitel	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
vWF	Fator de von Willebrand

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Geral	13
2.2 Específicos	13
3 METODOLOGIA.....	14
4.1 Revisão de literatura	15
4.1.1 Fisiologia da hemostasia.....	15
4.1.2 Controle fisiológico da hemostasia.....	19
4.1.3 Hipercoagulabilidade	22
4.1.4 Fisiopatologia da trombose.....	23
4.1.5 Influência do Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 na coagulação sanguínea.....	24
4.1.5.1 Mecanismos fisiopatológicos da hipercoagulabilidade vista no Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	25
4.1.5.3 Disfunção endotelial e resistência à insulina	27
4.1.5.4 Hiperatividade plaquetária.....	29
4.1.5.5 Desproporção entre os fatores da cascata da coagulação e os componentes da fibrinólise.....	29
4.1.5.6 Estresse oxidativo e ativação plaquetária	29
4.1.5.7 Inflamação crônica	30
4.1.6 Hipertensão arterial sistêmica	31
4.1.6.1 Mecanismos fisiopatológicos da hipercoagulabilidade visto na hipertensão arterial sistêmica	31
4.1.6.2 Disfunção endotelial induzida por estresse mecânico	32
4.1.6.3 Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona	33
4.1.6.4 Inflamação crônica e fatores de coagulação	33
4.1.6.5 Hiperatividade plaquetária.....	34
4.1.6.6 Sinergia entre Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica.	34
4.1.6.7 Biomarcadores da hipercoagulabilidade	35
4.1.6.8 Dislipidemia e sua influência no estado de hipercoagulabilidade.....	35
4.2 Descrição do caso clínico.....	37
4.2.1 Avaliação laboratorial de controle (20 dias após internação)	38

4.2.2 Evolução clínica e infarto agudo do miocárdio	41
4.2.3 Intervenção farmacêutica e reavaliação terapêutica	43
4.2.4 Adesão terapêutica e evolução favorável	44
4.3 Discussão	46
4.3.1 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	46
4.3.2 Hiperatividade plaquetária e dislipidemia	47
4.3.3 Hipertensão arterial sistêmica	47
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam, atualmente, a principal causa de morbimortalidade em escala global, exercendo uma pressão significativa sobre os sistemas de saúde pública. No centro da patogênese dessas condições, encontra-se o fenômeno da trombose, um processo patológico caracterizado pela formação de coágulos intravasculares que obstruem o fluxo sanguíneo. A manutenção da fluidez do sangue e a prevenção de eventos trombóticos dependem de um processo dinâmico, complexo que envolve mecanismos fisiológicos e bioquímicos com o objetivo de manter o sangue fluido dentro dos vasos sanguíneos, conhecido como hemostasia, que é regulado pela integridade do endotélio vascular e pela ação de sistemas anticoagulantes naturais.

O estado de hipercoagulabilidade associado às doenças crônicas representa um dos maiores desafios na prevenção de eventos isquêmicos graves. No Brasil, a magnitude desse risco é evidenciada pelo crescimento expressivo das principais comorbidades pró-trombóticas, tais como a Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). De acordo com a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a prevalência de DM2 saltou de 5,5% em 2006 para 12,9% em 2024. Um aumento de 135% coloca o país em destaque nos relatórios do IDF Diabetes Atlas 2025 apenas reforça essa tendência, indicando que o Brasil mantém uma das maiores populações de indivíduos com diabetes no mundo, o que demanda um olhar atento às complicações vasculares decorrentes da cronicidade dessas patologias. Paralelamente, a hipertensão arterial sistêmica afeta cerca de 29,7% da população adulta, enquanto a dislipidemia apresenta prevalência de 16,8% entre os adultos das capitais brasileiras (Brasil. VIGITEL Brasil 2013)

Essas estatísticas sublinham a urgência de compreender os mecanismos pelos quais a DM2, a HAS e a dislipidemia, condições crônicas de alta prevalência, contribuem para o desenvolvimento de estados de hipercoagulabilidade ou trombofilia adquirida. Embora tradicionalmente estudadas sob prismas distintos – o DM2 como uma desordem metabólica e a HAS como uma alteração hemodinâmica –, evidências científicas contemporâneas convergem para o entendimento de que ambas as patologias compartilham vias fisiopatológicas comuns que culminam em um estado de hipercoagulabilidade.

A relevância deste estudo reside, portanto, na necessidade de compreender a conexão profunda entre o DM2, a dislipidemia e a HAS, que frequentemente coexistem e criam um ambiente vascular altamente pró-trombótico. Embora sejam condições tratadas muitas vezes de forma isolada – assim como a própria literatura tende a abordá-las de maneira separada –, elas convergem para a desregulação da hemostasia, tornando o estudo da hipercoagulabilidade essencial para prevenir complicações graves, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Dessa forma, a fundamentação teórica aqui desenvolvida servirá de base para a construção e análise de um caso clínico fictício, inspirado em um caso real, porém elaborado com dados da literatura científica reunidos durante a revisão narrativa. O objetivo é ilustrar, de forma didática, como a associação entre o DM2, a HAS e a dislipidemia alteram o perfil hemostático de um indivíduo, permitindo correlacionar a teoria com uma situação clínica representativa e oferecendo subsídios para estratégias terapêuticas que foquem não apenas no controle dos níveis glicêmicos, pressóricos e lipídicos, mas também na prevenção ativa de eventos trombóticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a influência do Diabetes mellitus tipo 2, da hipertensão arterial sistêmica e da dislipidemia no desenvolvimento de estados de hipercoagulabilidade e após uma revisão narrativa da literatura científica elaborar um caso clínico fictício.

2.2 Específicos

- Descrever os mecanismos fisiológicos e as alterações hemostáticas que caracterizam os estados de hipercoagulabilidade e a disfunção dos sistemas anticoagulantes naturais;
- Analisar os processos fisiopatológicos do DM2, da HAS e da dislipidemia que contribuem para a lesão endotelial, para a hiperatividade plaquetária e para o comprometimento da hemostasia;
- Elaborar um caso clínico fictício, abordando a influência dessas patologias sobre a hemostasia.

3 METODOLOGIA

A busca foi realizada, no período de fevereiro de 2026 a junho de 2026, nas bases de dados eletrônicas Portal de Periódicos – CAPES, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, uma revisão narrativa. Durante essa revisão foram utilizados descritores estruturados em português e em inglês (MeSH/DeCS), abrangendo três eixos temáticos: 1) Condições Metabólicas e Vasculares (Diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e disfunção endotelial); 2) Processos hematológicos (hemostasia, cascata de coagulação, hipercoagulabilidade, trombose e agregação plaquetária); e 3) Marcadores e genética (estresse Oxidativo e PAI-1). Durante a pesquisa, houve o cruzamento dessas palavras-chave para identificar a interrelação entre as patologias metabólicas e o risco trombótico.

A busca foi limitada a artigos originais, revisões de literatura e relatos de caso publicados majoritariamente nos últimos 12 anos (2014-2026), contemplando também obras clássicas e diretrizes clínicas nacionais vigentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Todos os estudos encontrados durante a busca foram lidos e analisados tecnicamente, independentemente de serem estudos experimentais ou revisões teóricas, para que fossem selecionados aqueles que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: apresentar estudos que abordassem a fisiopatologia vascular e hematológica, desfecho clínico focado no estado pró-trombótico em pacientes diabéticos e/ou hipertensos e dislipidêmicos, e mecanismos de disfunção endotelial.

Artigos que não atendessem a esses critérios, por apresentarem desenhos metodológicos desconexos com o tema, por abordarem populações sem relação com as comorbidades pesquisadas ou não tratarem especificamente das alterações do sistema hemostático, foram excluídos. Obras de referência e livros-texto foram utilizados de forma complementar para a fundamentação teórica dos conceitos da cascata de coagulação.

Após a revisão narrativa da literatura, foi elaborado um caso clínico fictício. O caso foi elaborado com base em dados da literatura científica, reunidos durante a revisão narrativa, inspirando-se na trajetória clínica fictícia de uma paciente de 81 anos com diagnóstico de DM2, HAS e dislipidemia, internada por infecção urinária e que evolui para infarto agudo do miocárdio. Os dados clínicos e laboratoriais simulados refletem o perfil descrito na literatura para pacientes com esse perfil de

comorbidades. A análise do caso teve como finalidade correlacionar a teoria descrita na revisão de literatura, observando como a coexistência das comorbidades altera o perfil hemostático e predispõe o indivíduo a eventos trombóticos.

4 RESULTADOS

Durante o período de revisão da literatura foram avaliados a fisiologia da hemostasia em indivíduos saudáveis e como os processos fisiopatológicos da DM2, da HAS e da dislipidemia contribuem para a lesão endotelial, para a hiperatividade plaquetária e para o comprometimento da hemostasia. Após a revisão da literatura foi elaborado um caso clínico fictício abordando a influência da coexistência destas três condições clínicas, quando não controladas, sobre a predisposição do indivíduo a um episódio tromboembólico.

4.1 Revisão de literatura

A revisão da literatura foi limitada a artigos originais e relatos de caso publicados nos últimos 12 anos. Durante a revisão também foram estudadas obras clássicas e as diretrizes clínicas nacionais vigentes, principalmente as da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

4.1.1 Fisiologia da hemostasia

A hemostasia é composta por uma sequência de eventos integrados com a participação de vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas plasmáticas e teciduais conhecidas como fatores da cascata da coagulação, anticoagulantes naturais, proteínas da fibrinólise e seus inibidores que, em condições saudáveis, garantem o processo hemostático impedindo prolongados sangramentos por lesão vascular e assegurando a manutenção do sangue fluido dos vasos e a regeneração tecidual no local da injúria vascular (CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O processo hemostático é dividido em hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise (Figura 1). A hemostasia primária envolve a participação do vaso lesado, das plaquetas, do fator de von Willebrand (vWF) e do fibrinogênio, proporcionando a formação de um tampão plaquetário temporário para evitar grandes sangramentos. Nesse estágio ocorrem adesão, ativação, secreção e

agregação plaquetária. A hemostasia secundária envolve a ativação da cascata de coagulação, pelas vias intrínseca e extrínseca, culminando na formação de um coágulo de fibrina, o qual estabiliza o tampão de plaquetas. Por fim, a hemostasia terciária corresponde à fibrinólise, evento em que a plasmina, enzimaticamente, degrada o coágulo de fibrina, restabelecendo o fluxo sanguíneo normal. (CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

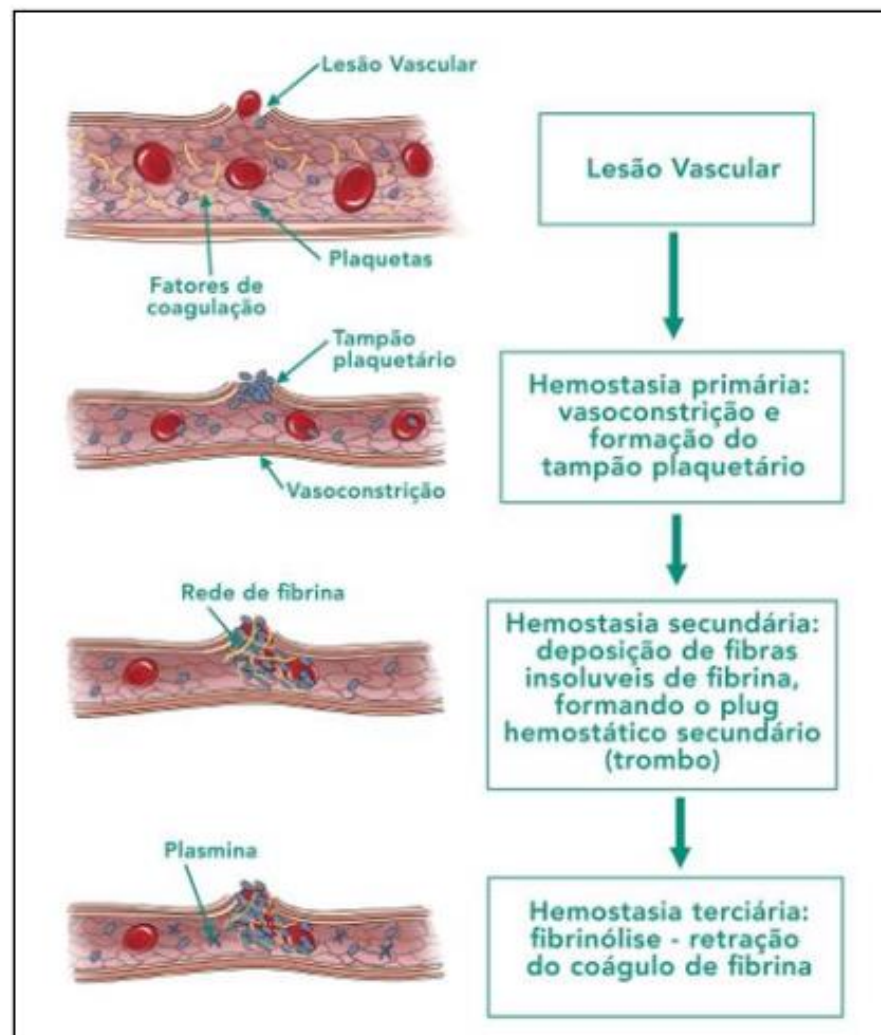


Figura 1 – Hemostasias primária, secundária e fibrinólise (Fonte: Estratégia MED, 2023).

Segundo Armstrong e Golan (2014), Chaudhry, Usama e Babiker (2026), Sreejith (2023) e Park (2024), a via intrínseca da coagulação compreende os fatores XII (fator Hageman), XI, IX (fator Christmas) e VIII (fator anti-hemofílico A). A via extrínseca consiste no Fator VII, que se liga ao Fator Tecidual (FT) exposto após lesão vascular. O FT não é exposto em condições fisiológicas; ele permanece preso à membrana das células endoteliais e só se torna acessível após o dano vascular. A formação do complexo FT–VII requer íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfolípídeos (FP_3) de

superfície celular. A formação deste complexo trimolecular (FT-Ca²⁺-FVII) faz com que o FVII seja ativado, o qual mesmo ativado continua ligado ao FT na presença de íons cálcio (FT-Ca²⁺-FVIIa). O Complexo FT-Ca²⁺-FVIIa ativa o Fator X e, de maneira muito lenta, também ativa o Fator IX. A via comum compreende os fatores I (fibrinogênio), II (protrombina), V, X (Fator Stuart-Prower) e XIII. O Fator X é o membro central dessa via, responsável pela formação de trombina (FIIa), a qual é necessária para a conversão do fibrinogênio em monômeros de fibrina. Após a formação dos monômeros, eles espontaneamente se polimerizam formando um coágulo instável de fibrina. O coágulo instável de fibrina é estabilizado pelo Fator XIIIa que foi ativado pela trombina (FIIa).

A via intrínseca é ativada pelo contato do sangue com o colágeno subendotelial exposto após lesão do endotélio vascular. A via intrínseca, caracterizada por ser a via de maior rota da hemostasia secundária, inicia-se com a ativação do Fator XII, desencadeando uma cascata de proteólise que envolve sucessivamente os Fatores XI e IX, até a ativação do Fator X. Nesse processo, participam também cofatores, como o Fator VIIIa. A importância do íon Ca²⁺ reside em sua função mediadora para a ligação das proteases aos fosfolípidos que compõe a membrana das células endoteliais e das plaquetas. Este processo mediado pelo cálcio é essencial para a montagem do complexo tenase intrínseco e para a eficiência catalítica da maioria dos fatores que participam da cascata da coagulação. Ademais, esta via apresenta um mecanismo de retroalimentação positiva mediado pela trombina (Fator IIa), pois ela amplifica a cascata após a ativação dos Fatores V e VIII, além do Fator XIII, responsável pela estabilização do polímero de fibrina. Esse mecanismo confere robustez ao sistema. Laboratorialmente, a via intrínseca é avaliada pelo Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa). (ARMSTRONG; GOLAN, 2014; CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026; MORRISSEY *et al.*, 2012; PARK; PARK, 2024; SINGH *et al.*, 2019; SREEJITH, 2023).

Por outro lado, a via extrínseca é a mais curta e funciona como mecanismo de resposta rápida à lesão vascular. O Fator Tecidual permanece preso à membrana das células endoteliais e só se torna acessível após a lesão vascular. Após essa lesão vascular, o FT se liga ao Fator VII, na presença de Ca²⁺, promovendo sua ativação em Fator VIIa. O complexo FT-Ca²⁺-FVIIa também necessita de íons cálcio e fosfolípidos da superfície celular para estabilizar e direcionar a ação catalítica do Fator VIIa. Esse complexo ativa diretamente o Fator X e também, de maneira muito lenta, o Fator IX,

gerando pequenas quantidades de trombina. Essa pequena quantidade de trombina (IIa) inicial é suficiente para ativar mais plaquetas e os cofatores V e VIII. A ativação dos cofatores VIII e V significativamente aumenta, respectivamente, a atividade dos Fatores IXa e Xa, amplificando a atividade da cascata da coagulação no processo de formação dos monômeros de fibrina. Assim, a via extrínseca atua como um gatilho da cascata da coagulação, enquanto a via intrínseca sustenta a sua amplificação e a sua propagação. Laboratorialmente, a atividade da via extrínseca é avaliada pelo Tempo de Protrombina (TP). (ARMSTRONG; GOLAN, 2014; CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026; PARK; PARK, 2024; SINGH *et al.*, 2019; SREEJITH, 2023).

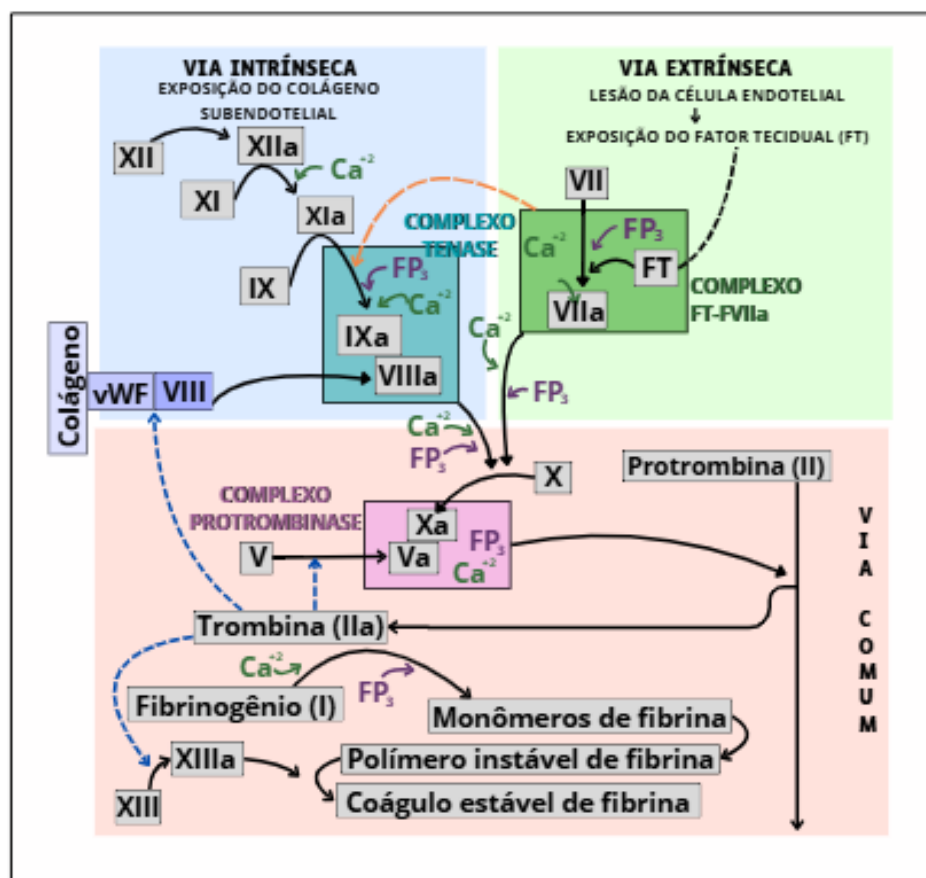


Figura 2 – Esquema da cascata de coagulação. O processo depende da presença de fosfolípidos (FP_3) e íons cálcio (Ca^{2+}) como cofatores. As setas azuis demonstram a ativação dos cofatores pelo Fator IIa. A seta laranja indica a lenta ativação do Fator IX pelo complexo FT- Ca^{2+} -FVIIa (Fonte: autoria própria).

Em ambos os casos, a trombina gerada durante a fase inicial, subsequentemente ativa o Fator XI; que por sua vez ativa o Fator IX impulsionando a propagação da cascata enzimática e formação do coágulo estável de fibrina. Ambas as vias se articulam para garantir a ativação eficiente do Fator X e a progressão da

cascata pela via comum, assegurando a formação de polímero de fibrina estável. A via comum inicia-se com a ativação do Fator X, processo mediado pela convergência das vias extrínseca e intrínseca. O Fator Xa associa-se ao seu cofator, o Fator Va, e na presença de Ca^{2+} interage com a superfície fosfolipídica, formando o complexo protrombinase. O Fator Xa ativa o Fator II. A trombina (FIIa), irá formar monômeros de fibrina que espontaneamente se polimerizam em estruturas lineares e entrelaçadas, formando uma rede instável de fibrina, a qual é posteriormente estabilizada pelo Fator XIIIa, também ativado pela trombina. (CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026; PARK, 2024; SINGH *et al.*, 2019; SREEJITH, 2023).

A importância da cascata de coagulação na contenção de hemorragias é evidenciada pela capacidade do sistema em gerar uma resposta hemostática rápida e eficaz no local exato da lesão vascular, confinando a formação do coágulo ao local que foi danificado com a preservação da fluidez sanguínea. A coordenação temporal entre a ativação inicial pela via extrínseca e a amplificação sustentada pela via intrínseca garante que a quantidade de trombina gerada seja suficiente para produzir uma rede de fibrina resistente o bastante para suportar a pressão intravascular, sem, contudo, desencadear coagulação disseminada. Clinicamente, a relevância desse sistema é demonstrada pelas consequências graves de suas falhas, como a hemofilia e nas coagulopatias adquiridas. As hemofilias são condições genéticas decorrentes de uma mutação nos genes que expressam os Fatores VIII (hemofilia A) e IX (Hemofilia B). As coagulopatias adquiridas podem ser resultado de diferentes situações, como disfunção hepática, baixo consumo de vitamina K e uso de altas quantidades de anticoagulantes. Ambas as situações levam a incapacidade da cascata coagulação atuar de maneira eficaz, resultando em sangramentos prolongados e de difícil controle, frequentemente acompanhados de hipovolemia, choque e risco iminente de óbito (ARMSTRONG; GOLAN, 2014; CHAUDHRY; USAMA; BABIKER, 2026).

4.1.2 Controle fisiológico da hemostasia

A coagulação sanguínea constitui uma propriedade fundamental do sistema hematológico, operando de forma dinâmica entre os mecanismos pró-coagulantes e os antitrombóticos. Neste contexto, o endotélio vascular atua como um regulador metabólico ativo da hemostasia, ultrapassando a função de simples barreira física. Sob fluxo laminar e condições normais, apresenta um fenótipo antitrombótico, inibindo

a adesão plaquetária e a ativação da cascata da coagulação. Contudo, diante de estímulos inflamatórios ou lesões, ocorre modulação funcional para um quadro pró-trombótico, visando a contenção de sangramentos por meio da formação de monômeros de fibrina e reparo tecidual. Além disso, a manutenção de um ambiente não trombogênico é garantida por sistemas inibitórios específicos de superfície, ativados em condições fisiológicas, no local da lesão vascular, após ter o coágulo formado e um excesso de trombina (VAN HINSBERGH, 2011).

Em condições fisiológicas, esses mecanismos asseguram a fluidez do sangue e a adequada funcionalidade vascular. Entretanto, a desregulação dessa homeostase, decorrente da hiperatividade de fatores pró-coagulantes ou da deficiência de inibidores naturais, culmina em um estado de hipercoagulabilidade. (SENST *et al.*, 2023; VAN HINSBERGH, 2011).

Diversos mecanismos regulatórios controlam as vias da coagulação (Figura 3) para prevenir uma hipercoagulação, evitando uma trombose generalizada. Entre os principais anticoagulantes fisiológicos, destacam-se a antitrombina, o inibidor da Via do Fator Tecidual (TFPI) e as proteínas C e S. A antitrombina inibe a atividade da trombina e também dos fatores Xa, IXa, XIa e XIIa, bloqueando a atividade proteolítica e impedindo a amplificação da cascata, bem como a formação excessiva de trombina. A atividade da antitrombina é significativamente maior quando está na presença de sulfato de heparinas farmacológicas ou heparan sulfato, presente e secretadas pelas células endoteliais vasculares. Por sua vez, o TFPI regula a via extrínseca em duas etapas, ligando-se inicialmente ao fator Xa e, posteriormente, ao complexo FT-Ca⁺²-Va, formando um complexo proteico ternário inativo capaz de bloquear a progressão dessa via (BROZE; GIRARD, 2012; SENST *et al.*, 2023; VAN HINSBERGH, 2011).

Além de atuar como pró-coagulante, ativando diversos fatores da cascata da coagulação e promovendo a formação de monômeros de fibrina a partir do fibrinogênio, a trombina também exerce um mecanismo de feedback negativo quando presente em excesso. Nessa condição, a trombina ao se complexar com trombomodulina (TM), proteína presente na membrana das células endoteliais, sofre uma alteração estrutural e com isso modifica a sua especificidade enzimática. Como consequência, o complexo trombina-TM deixa de converter fibrinogênio em fibrina e passa a ativar a Proteína C. A atividade enzimática da Proteína Ca é potencializada pela ligação da Proteína Ca ao seu receptor endotelial, denominado Receptor Endotelial da Proteína Ca (EPCR). Em sua forma ativada (APC), a Proteína C

promove a inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa, componentes essenciais para a amplificação da geração de trombina. Além disso, a atividade enzimática da Proteína C é intensificada pela sua associação a Proteína S (cofator da Proteína C). Adicionalmente, a APC inibe enzimaticamente os inibidores da ativação do plasminogênio (PAI-1, PAI-2 e PAI-3), favorecendo a fibrinólise. (SENST *et al.*, 2023; VAN HINSBERGH, 2011).

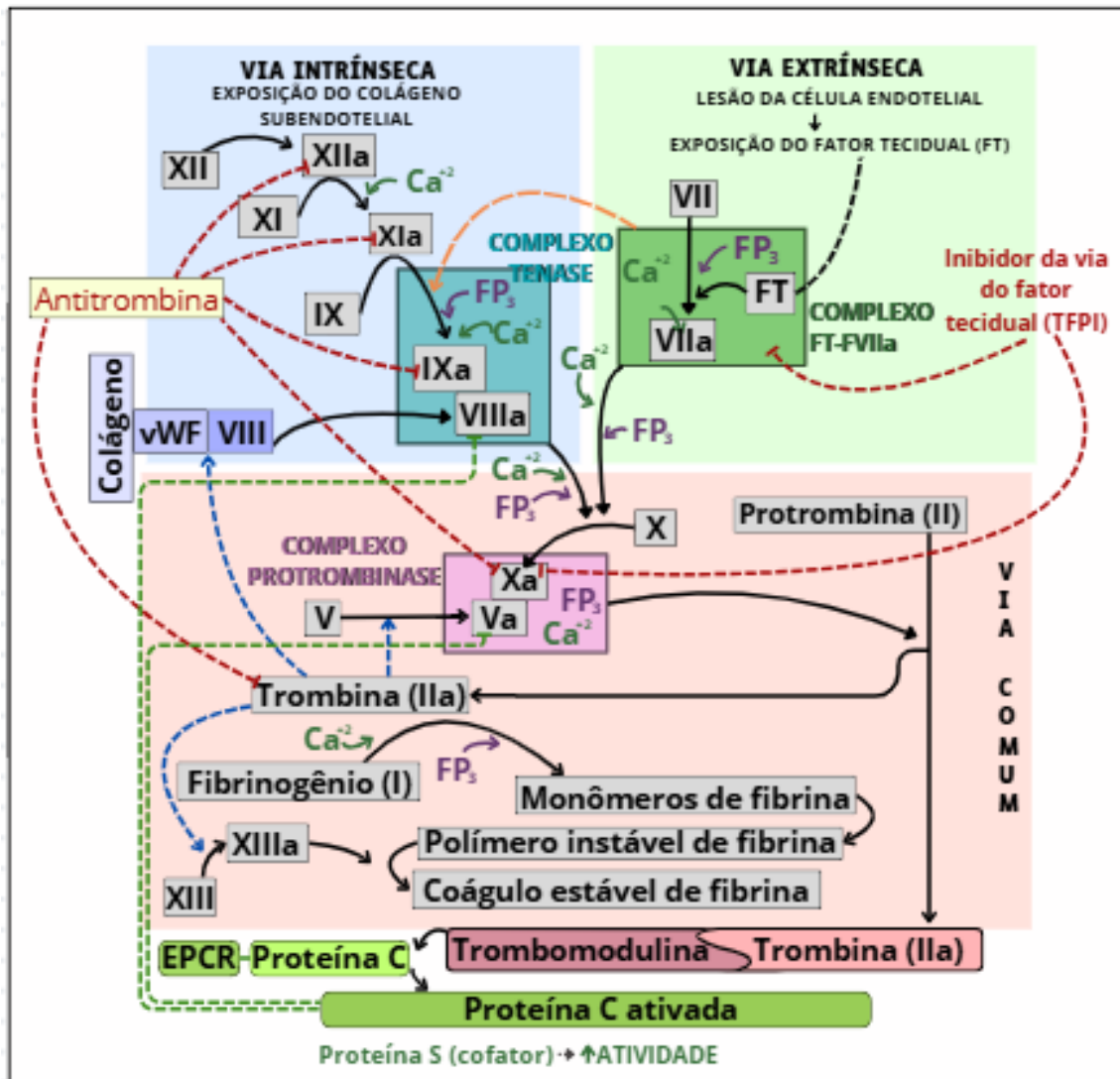


Figura 3 – Controle fisiológico da coagulação. O TFPI primeiro se liga ao fator Xa e, em seguida, inibe o complexo FT-VIIa, bloqueando a via extrínseca em seu estágio inicial. As setas pretas indicam a ativação sequencial de zimogênios em fatores ativos. As setas vermelhas representam a inibição enzimática. As setas verdes demonstram a modulação por cofatores. A seta laranja indica a ativação do Fator IX pelo Complexo FT-FVIIa. Ca²⁺: Cálcio; EPCR: receptor endotelial da proteína C; FP₃: fosfolípides. (Fonte: autoria própria).

Paralelo aos mecanismos anticoagulantes, o endotélio vascular também regula a fibrinólise ao secretar o Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA) e os Inibidores de Ativação do Plasminogênio (PAI-1, PAI-2 e PAI-3). Após a formação do coágulo de fibrina, o t-PA liga-se e o plasminogênio se ligam à fibrina. O t-PA ao se ligar no coágulo

de fibrina se dissocia do seu inibidor (PAI) e, enzimaticamente, ativa a formação de plasmina a partir do plasminogênio. A plasmina, por sua vez, enzimaticamente degrada a malha de fibrina em diversos fragmentos, processo denominado fibrinólise. A fibrinólise também é rigorosamente regulada por inibidores, como o inibidor do ativador do plasminogênio tecidual do tipo 1 (PAI-1) e a alfa-2-antiplasmina e o inibidor da fibrinólise ativado pelo complexo trombina-trombomodulina (TAFI). O TAFI, uma pró-carboxipeptidase, após a sua ativação pelo complexo trombina-trombomodulina ou pela plasmina, impede a dissolução dos coágulos de fibrina quando em fase de formação, protegendo o trombo de uma degradação precoce e finalmente permitindo a sua estabilização. Dessa forma, estabelece uma conexão funcional entre os mecanismos de coagulação e de dissolução do coágulo (SENST *et al.*, 2026; VAN HINSBERGH, 2011).

Por fim, quando íntegro, o endotélio vascular apresenta atividade antitrombótica, pois a síntese contínua de óxido nítrico (NO) e prostaciclina-2 (PGI₂) exerce um controle tônico sobre a reatividade plaquetária. Enquanto o NO induz a vasodilatação e inibe a ativação plaquetária por meio da via do GMP cíclico, a prostaciclina-2, derivada da via da ciclooxygenase-1 (COX-1), eleva os níveis de AMP cíclico e com isto inibe a adesão, ativação, secreção e agregação plaquetária. Esses eventos são essenciais para a formação do trombo plaquetário, porém indesejada no leito vascular quando não se tem uma lesão vascular importante (VAN HINSBERGH, 2011; VAUGHAN, 2005).

4.1.3 Hipercoagulabilidade

O estado de hipercoagulabilidade, também denominado estado protrombótico ou trombofilia, corresponde à propensão à trombose venosa ou arterial decorrente de uma anormalidade no sistema da coagulação. Diversas doenças e condições podem favorecer o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV). Entre elas, a hiperglicemia crônica, principal característica do Diabetes *mellitus* tipo 2, é um gatilho central para as alterações hemostáticas. De forma semelhante, a hipertensão arterial sistêmica, além de seu conhecido impacto hemodinâmico, induz hipercoagulabilidade por meio da lesão vascular mecânica e da ativação de vias neuro-hormonais (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; SENST *et al.*, 2026).

A importância clínica da homeostase reside na manutenção da integridade vascular e na prevenção tanto de hemorragias quanto de trombozes. Dessa forma, alterações em qualquer um de seus componentes pode desencadear distúrbios graves, incluindo a hipercoagulabilidade. Além disso, a compreensão dos mecanismos hemostáticos é essencial para a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares, principal causa de morbimortalidade em nível global. Nesse contexto, a desregulação da hemostasia, especialmente em indivíduos com DM2, dislipidemia e HAS, acelera o desenvolvimento da aterotrombose, culminando em eventos isquêmicos agudos (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; VAN HINSBERGH, 2011).

A hipercoagulabilidade pode ser classificada em primária (hereditária) ou secundária (adquirida). As trombofilias hereditárias incluem mutações genéticas, como o Fator V de Leiden, deficiência da Proteínas C, da Proteína S, e da antitrombina. Por outro lado, as trombofilias adquiridas estão frequentemente associadas a condições clínicas, como DM2, dislipidemia, HAS e obesidade. Ademais, a interação entre fatores genéticos e adquiridos pode potencializar significativamente o risco de eventos trombóticos (SENST *et al.*, 2026).

4.1.4 Fisiopatologia da trombose

A fisiopatologia da trombose é classicamente descrita pela tríade de Virchow, proposta em 1856, composta por três fatores fundamentais: hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial. A hipercoagulabilidade corresponde a um estado pró-trombótico caracterizado pelo aumento da tendência à coagulação, favorecendo a formação de trombos. A estase venosa consiste na alteração do fluxo sanguíneo, enquanto a lesão endotelial resulta de danos à parede vascular.

A lesão endotelial ou subendotelial atua como o gatilho inicial, promovendo a secreção de vWF (Figura 4). A exposição de componentes da matriz subendotelial, como Fator Tecidual e o colágeno desencadeiam, respectivamente, a ativação da cascata da coagulação e a adesão e ativação plaquetária. Paralelamente, a estase do fluxo sanguíneo favorece a formação do trombo de plaquetas e do coágulo de fibrina, pois ao prolongar o tempo e diminuição do fluxo sanguíneo, temporariamente, reduz a depuração fisiológica dos fatores da cascata da coagulação ativados, favorecendo a formação do trombo de plaquetas e do coágulo de fibrina. Por fim, os estados de hipercoagulabilidade, decorrentes do aumento de fatores pró-coagulantes, da

parede dos vasos sanguíneos, aumentando assim a chegada de nutrientes e oxigênio para os tecidos. Desta forma, a insulina exerce efeitos diretos sobre o endotélio, incluindo ações vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias.

A resistência à insulina, definida como uma sensibilidade e/ou resposta biológica ineficiente à sua estimulação em tecidos alvos como músculos, tecido adiposo e fígado, constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos do DM2. Consequentemente, múltiplos mecanismos contribuem para o aumento do risco trombótico, sobretudo na presença de um controle glicêmico inadequado. Esse processo culmina em um estado de hipercoagulabilidade, caracterizado pelo aumento da adesão, da ativação e da agregação plaquetária. Além disso, o DM2 compromete não apenas o metabolismo dos carboidratos, mas também o de proteínas e lipídios, favorecendo o desenvolvimento de dislipidemia e, consequentemente, ampliando o risco cardiovascular (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; SBD, 2023; ZHU, *et al.*, 2024).

4.1.5.1 Mecanismos fisiopatológicos da hipercoagulabilidade vista no Diabetes *mellitus* tipo 2

O DM2, quando não controlado, estabelece um estado de hipercoagulabilidade sistêmica resultante de uma tríade patológica que envolve hiperatividade plaquetária, aumento da produção dos fatores pró-coagulantes e comprometimento dos mecanismos da anticoagulação natural e da fibrinólise. A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina desempenham papéis centrais nesse processo ao induzir a produção de espécies reativas de oxigênio e ativação da proteína dissulfeto-isomerase A1 endotelial. Esses eventos aumentam a rigidez da membrana celular e potencializa a interação entre plaquetas e o endotélio disfuncional. Paralelamente, observa-se uma desregulação hemostática, caracterizada por níveis elevados de fatores, como o fibrinogênio e o Fator V, além da redução na eficácia de inibidores naturais, como a antitrombina e o sistema da Proteína C e Proteína S, frequentemente exacerbados pela coexistência de HAS. Esse ambiente pró-trombótico é ainda intensificado pela hipofibrinólise mediada pelo aumento dos níveis do PAI-1, consolidando um elevado risco de complicações vasculares e eventos aterotrombóticos agudos (SOARES *et al.*, 2006).

Sobre esses mecanismos, estudos recentes mostram que as alterações no Tempo de Protrombina (TP) e no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) em

pacientes refletem a associação entre a progressão da doença e distúrbios da fisiologia da coagulação. Além disso, o aumento da concentração de zimogênios e a aceleração de sua conversão em fatores ativos favorecem uma geração contínua e excessiva de trombina, sobrecarregando os mecanismos fisiológicos de controle. Simultaneamente, a hipofibrinólise, decorrente do aumento dos níveis de PAI-1, mediada pelo aumento dos níveis de PAI-1, reduz a degradação dos trombos e contribui para a manutenção do estado pró-trombótico, ampliando o risco de complicações vasculares e eventos aterotrombóticos agudos (SBD, 2023).

Adicionalmente, a análise dos mecanismos de anticoagulação natural demonstra que, embora existam respostas compensatórias, a atividade das proteínas C e S e da antitrombina torna-se significativamente comprometida em decorrência da disfunção endotelial. No DM2 descompensado, a perda da integridade funcional do endotélio favorece a adesão plaquetária e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico e como também a expressão de trombomodulina, elementos fundamentais para a modulação da cascata da coagulação por feedback negativo. Dessa forma, a hipercoagulabilidade associada ao DM2 deve ser compreendida como um processo dinâmico de vulnerabilidade vascular, no qual a interação entre alterações metabólicas, inflamatórias e hemostáticas aumenta substancialmente o risco de eventos isquêmicos (SOARES, 2006; SOARES, 2010).

4.1.5.2 Produtos da glicação avançada e inflamação

Um dos pilares do processo de hipercoagulabilidade vista no DM2 é a formação dos produtos de glicação avançada (AGEs), resultantes da glicação não enzimática e da oxidação de proteínas e lipídios em condições de hiperglicemia crônica. A ligação desses compostos aos seus receptores específicos, os receptores para produtos de glicação avançada (RAGE), presente nas células endoteliais e em outras células do sistema vascular, ativam importantes vias de sinalização, destacando-se a via de transcrição do Fator Nuclear tipo kappa B (NF- κ B). Essa ativação culmina na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral tipo alfa (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6) e também na expressão e secreção de FT por neutrófilos, monócitos e macrófagos ativados, principalmente nos quadros de inflamação grave, situação que ativa a cascata da coagulação mediada, principalmente, pela via extrínseca (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; TAKEDA *et al.*, 2020).

4.1.5.3 Disfunção endotelial e resistência à insulina

A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina induzem importante disfunção endotelial. Em condições fisiológicas, a insulina ativa a via da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K/Akt) nas células endoteliais, estimulando a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, consequentemente, a produção de óxido nítrico (NO). O NO exerce potente efeito vasodilatador e inibe a ativação e a agregação plaquetária. Entretanto, na resistência à insulina, essa via protetora encontra-se comprometida, reduzindo a produção de NO. Em contrapartida, a via da Proteína Quinase ativada por mitógenos (MAPK) permanece funcional ou até intensificada, estimulando a secreção de endotelina-1 (ET-1) e a expressão de moléculas de adesão leucocitária. Além disso, a ET-1 constitui um potente vasoconstritor. Dessa forma, a redução da biodisponibilidade de NO, associada ao aumento dos níveis de ET-1 e ao aumento da expressão de moléculas de adesão celular, induzem um maior recrutamento de células pró-inflamatórias e plaquetas para o leito vascular, estabelecendo um ambiente propício ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; TAKEDA *et al.*, 2020).

Essa alteração vascular não ocorre de forma isolada, mas sim dentro de uma complexa rede metabólica que envolve a comunicação entre o endotélio e as células do sistema imune, especificamente os macrófagos. O termo "rede metabólica" refere-se à interdependência funcional entre esses componentes, na qual o estado metabólico do organismo influencia diretamente a homeostase vascular. Nesse contexto, a polarização dos macrófagos desempenha papel determinante. Os macrófagos do subtipo M1, possuem um perfil pró-inflamatório e se caracterizam pela produção de citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- α , as quais exacerbam a disfunção endotelial e a resistência à insulina. Em contrapartida, os macrófagos do subtipo M2, de perfil anti-inflamatório, secretam mediadores como IL-10 e TGF- β , e desta forma suprimem a resposta inflamatória por meio da via de sinalização NO/VASP. Como consequência, os macrófagos do subtipo M2 favorecem a recuperação da função endotelial, pois eles aumentam a sensibilidade à insulina e auxiliam na restauração da homeostase vascular. Um elo molecular crítico nessa rede é a via de sinalização óxido nítrico/fosfoproteína estimulada por vasodilatador (NO/VASP) (Figura 5). Em condições fisiológicas, a produção adequada de NO pelo endotélio favorece a polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, contribuindo para a proteção

vascular. Em contrapartida, na resistência à insulina e a redução da biodisponibilidade de NO interrompe essa sinalização, favorecendo a presença de macrófagos do subtipo M1 e consolidando um ambiente pró-trombótico (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; TAKEDA *et al.*, 2020).

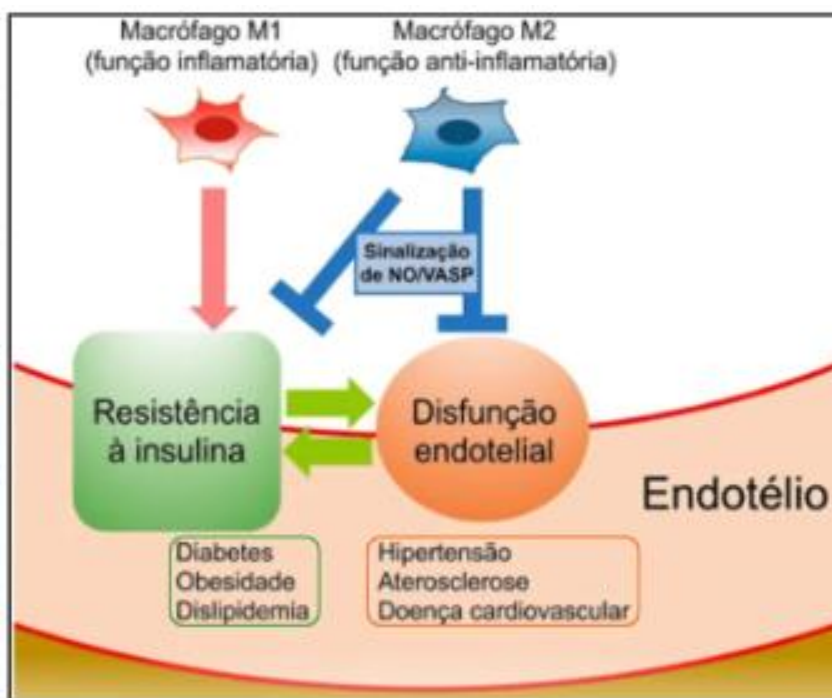


Figura 5 – Funções pleiotrópicas dos macrófagos sobre o endotélio vascular. A seta vermelha representa a via pró-inflamatória mediada por macrófagos M1. A seta azul indica a via anti-inflamatória mediada por macrófagos M2. (Fonte: TAKEDA, Y. *et al.*, 2020, adaptado).

Nesse contexto, condições como DM2, obesidade, dislipidemia, HAS, aterosclerose e doença cardiovascular não atuam de forma independente, mas integram um espectro fisiopatológico inter-relacionado que converge para a progressão da disfunção endotelial e do estado pró-trombótico. A hiperglicemia crônica característica do DM2 e o excesso de tecido adiposo associado à obesidade intensificam a resistência à insulina. Paralelamente, a dislipidemia fornece o substrato lipídico para a formação e instabilização das placas ateroscleróticas. Por sua vez, a HAS intensifica a lesão endotelial em decorrência do estresse hemodinâmico constante, acelerando a progressão da aterosclerose. Em conjunto, essas condições amplificam o recrutamento de macrófagos M1, a inibição da sinalização NO/VASP e a desregulação da cascata hemostática, criando um ciclo vicioso no qual cada patologia retroalimenta as demais, culminando no aumento do risco de eventos tromboembólicos e cardiovasculares de grande impacto clínico. (TAKEDA, 2020).

4.1.5.4 Hiperatividade plaquetária

O DM2 está associado a um estado de hiperatividade plaquetária, caracterizado pelo aumento da sensibilidade das plaquetas aos agonistas e pela maior propensão à agregação, favorecendo o início da formação do trombo plaquetário. As plaquetas de indivíduos com DM2 apresentam maior volume, perfil mais jovem e maior reatividade, mesmo antes do desenvolvimento de complicações vasculares. Além disso, observa-se aumento da expressão de glicoproteínas de superfície e de receptores de adesão, potencializando a adesão e a agregação plaquetárias e, conseqüentemente, a formação do trombo. Ademais, observa-se uma maior liberação de conteúdos presentes nos grânulos das plaquetas, como serotonina, quimiocinas e tromboxano A2, aumentando a predisposição à ativação plaquetária (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023).

4.1.5.5 Desproporção entre os fatores da cascata da coagulação e os componentes da fibrinólise

A hiperglicemia crônica e a inflamação no DM2 alteram o sistema hemostático, favorecendo a coagulação e inibindo a fibrinólise. Pacientes com DM2 frequentemente apresentam níveis elevados de fibrinogênio, Fator VII e Fator VIII. A inflamação crônica, mediada por citocinas, principalmente pela IL-6, estimula a síntese hepática das proteínas de fase aguda, contribuindo para esse aumento. Além de elevar a viscosidade sanguínea, altas concentrações de fornecem maior substrato para a formação de monômeros de fibrina, favorecendo, conseqüentemente, a formação e a estabilização do trombo. (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; SOARES *et al.*, 2010).

4.1.5.6 Estresse oxidativo e ativação plaquetária

O DM2 também compromete a eficácia dos sistemas anticoagulantes endógenos. A glicação não enzimática e a oxidação, processos exacerbados pela hiperglicemia, podem reduzir a atividade funcional dos anticoagulantes naturais importantes, como a antitrombina e as proteínas C e S, resultando em uma perda da atividade inibitória sobre a cascata da coagulação (Figura 6), levando uma geração excessiva de trombina (VINIK *et al.*, 2001).

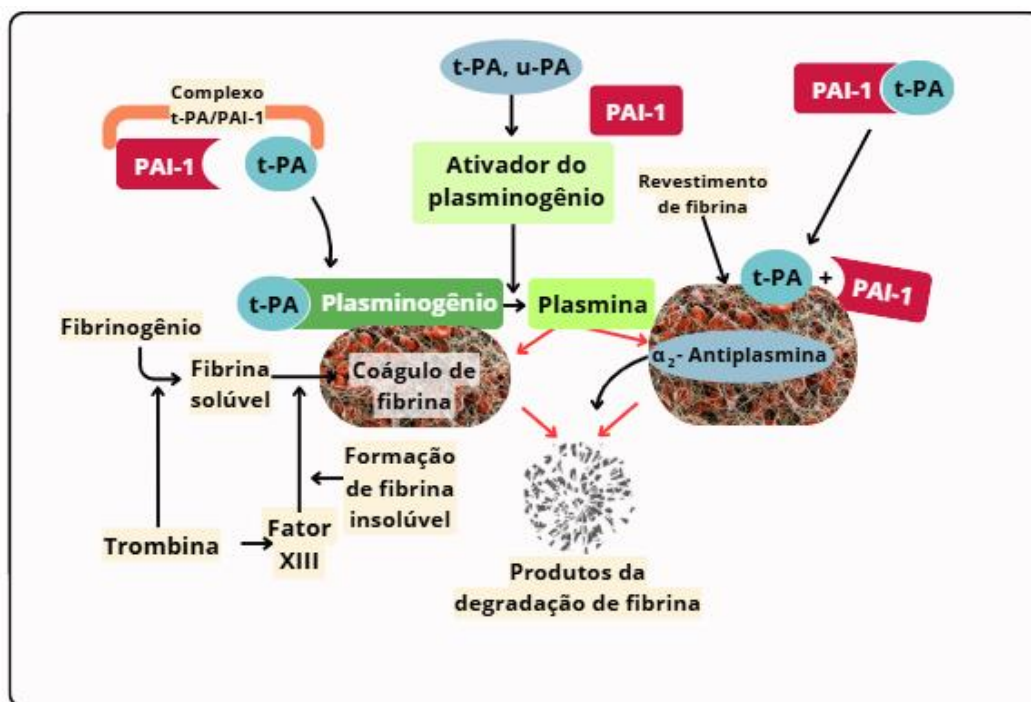


Figura 6 – Ativadores de plasminogênio: o ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PA) e o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) circulam no plasma complexados com o Inibidor do Ativador do Plasminogênio (PAI). A plasmina promove a degradação do coágulo estável de fibrina, conforme indicado pelas setas vermelhas (Autoria própria).

Um dos mecanismos mais proeminentes da hipercoagulabilidade no DM2 é a hipofibrinólise, caracterizada pela redução da capacidade de degradação dos coágulos de fibrina. Esse processo decorre, principalmente, do aumento da síntese e secreção do PAI-1, cujo excesso inibe a atividade do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), resultando em uma fibrinólise deficiente, favorecendo a persistência dos coágulos de fibrina. Esse processo prolonga a redução da luz vascular e aumento do risco de eventos trombóticos (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; VINIK *et al.*, 2001).

4.1.5.7 Inflamação crônica

A inflamação crônica é uma característica central do DM2, atuando como um elo entre o distúrbio metabólico e o estado de hipercoagulabilidade. A própria hiperglicemia, em conjunto com o excesso de ácidos graxos livres e a disfunção do tecido adiposo visceral, promove a ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, notavelmente a do NF-κB. Uma vez ativado, o NF-κB orquestra a transcrição de um arsenal de citocinas, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

A IL-6, em particular, atua como um potente estimulador hepático para a produção de proteínas de fase aguda, resultando em níveis cronicamente elevados de fibrinogênio, condição que não só aumenta a viscosidade sanguínea, como também leva a formação de coágulos de fibrina mais densos e resistentes à fibrinólise. Concomitantemente, tanto a IL-6 quanto o TNF- α exacerbam a disfunção endotelial, reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico e estimulam a expressão de PAI-1, consolidando um ambiente que é, simultaneamente, pró-coagulante e antifibrinolítico (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023).

4.1.6 Hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão arterial sistêmica é uma das condições crônicas mais prevalentes globalmente e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. É uma síndrome complexa que envolve disfunção endotelial, inflamação crônica e um estado de hipercoagulabilidade. (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; SBC, 2020)

4.1.6.1 Mecanismos fisiopatológicos da hipercoagulabilidade visto na hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão arterial sistêmica desempenha um papel fundamental na gênese do estado de hipercoagulabilidade, atuando frequentemente de forma sinérgica com outras desordens metabólicas. O estresse mecânico decorrente da elevação sustentada da pressão arterial contribui para a disfunção endotelial, o que compromete a eficiência dos mecanismos de anticoagulação natural que dependem da integridade da célula endotelial. Evidências laboratoriais indicam que pacientes hipertensos apresentam níveis elevados de Fator V, um cofator crítico para aumentar a formação de trombina a partir da protrombina, sugerindo que a HAS isoladamente pode acelerar a cinética da cascata de coagulação. Além disso, a hipertensão está associada a aumento nos níveis de antitrombina, possivelmente representando uma resposta compensatória ao estado pró-trombótico. Entretanto, essa resposta compensatória geralmente é insuficiente e pode ser superada pela progressão da lesão vascular. Esse cenário é agravado pela ativação da fase de contato e pelo aumento de marcadores de um estado de hipercoagulabilidade, como o vWF e o D-

dímero, achados que suportam a observação clínica de que a HAS é um estado de risco trombótico sustentado (SOARES, 2006 e 2010).

4.1.6.2 Disfunção endotelial induzida por estresse mecânico

O aumento crônico da pressão arterial resulta em um estresse de cisalhamento elevado e turbulento sobre as células endoteliais (Figura 7). Diferente do fluxo laminar fisiológico, que promove um fenótipo endotelial antitrombótico, esse cisalhamento visto na HAS induz uma ativação e disfunção endotelial crônica. Essa disfunção endotelial crônica apresenta diversas alterações fisiopatológicas características. Na HAS, a produção e/ou a biodisponibilidade de NO encontra-se reduzida, comprometendo a capacidade do endotélio de manter um ambiente vascular com propriedades antitrombóticas e vasodilatadoras. Além disso, a lesão endotelial e a inflamação desencadeadas pelo estresse de cisalhamento patológico promovem a superexpressão de moléculas de adesão na superfície endotelial, como a molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Essas moléculas facilitam a adesão e transmigração de leucócitos, principalmente neutrófilos e monócitos, como também de plaquetas, iniciando e perpetuando o processo aterotrombótico (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; SANJULIANI, 2010).

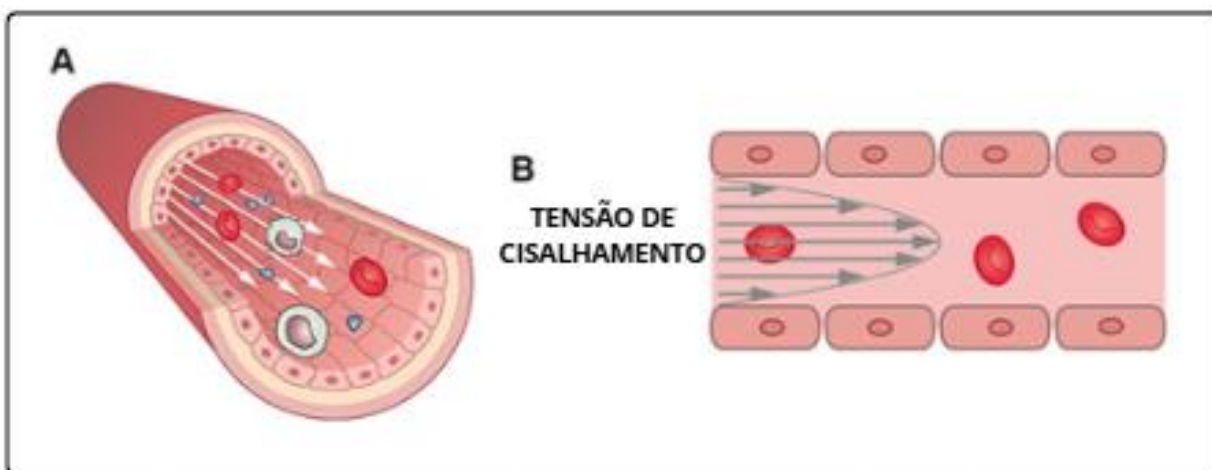


Figura 7 – Influência da hipertensão sobre a integridade vascular. Tensão de cisalhamento (B) frente à representação esquemática de um vaso sanguíneo revestido por células endoteliais íntegras (A). (Fonte: FREISINGER, T., 2022, adaptado).

Ademais, o endotélio disfuncional pode expressar o FT, que normalmente não é exposto na superfície luminal de vasos íntegros. Essa exposição do FT é um evento

crítico na iniciação da trombose (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; VAN HINSBERGH, 2011).

4.1.6.3 Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constitui um pilar central na fisiopatologia da HAS e manifesta-se de forma igualmente crítica em pacientes com DM2, onde a hiperglicemia e a resistência à insulina estimulam a produção tecidual de Angiotensina II (Ang II). Como principal efector do SRAA, a Ang II exerce múltiplos efeitos que promovem a hipercoagulabilidade, como a indução de hipofibrinólise, uma vez que a Ang II estimula a expressão e secreção do PAI-1 pelas células endoteliais. Além de seu papel pró-trombótico, a Ang II participa da regulação pressórica por meio da vasoconstrição e da retenção de sódio e água, promovendo aumento da resistência vascular periférica, do volume plasmático e consequente elevação da pressão arterial. Adicionalmente, o SRAA promove o remodelamento cardiovascular através da hipertrofia de miócitos e proliferação de células musculares lisas, processos que, somados aos efeitos pró-inflamatórios e ao estresse oxidativo induzidos pela Ang II, exacerbam a vulnerabilidade vascular em ambos os quadros patológicos (SOARES, 2010; TELES, 2007).

Os efeitos pró-inflamatórios e oxidativos da Ang II se deve ao fato desse importante peptídeo promover a produção de espécies reativas de oxigênio e ativar vias de sinalização inflamatórias, como a do NF- κ B. Esses processos contribuem para a disfunção endotelial, expressão de moléculas de adesão e liberação de citocinas pró-inflamatórias, criando um ciclo vicioso que amplifica o estado pró-trombótico. Além disso, a Ang II aumenta a reatividade das plaquetas e promove a agregação plaquetária, seja por efeitos diretos nos receptores plaquetários ou indiretos por meio da modulação de outros fatores pró-trombóticos (SOARES *et al.*, 2010; TELES *et al.*, 2007).

4.1.6.4 Inflamação crônica e fatores de coagulação

A HAS é frequentemente acompanhada por um estado de inflamação crônica, caracterizado por níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, as quais estimulam a síntese hepática de proteínas de fase aguda, incluindo o fibrinogênio e o vWF. O fibrinogênio contribui para o aumento da viscosidade sanguínea, predispõe a agregação

plaquetária e é substrato para a formação da rede de fibrina. Por sua vez, o vWF além de ser um marcador de lesão e disfunção endotelial é também um cofator essencial para a adesão, ativação e agregação plaquetária (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; SANJULIANI, 2010).

4.1.6.5 Hiperatividade plaquetária

Embora a hipertensão arterial sistêmica não seja primariamente uma doença plaquetária, a pressão arterial elevada e os mecanismos associados, como a disfunção endotelial, Ang II e inflamação, podem induzir um estado de hiperatividade plaquetária. Além disso, as plaquetas de pacientes hipertensos podem apresentar maior sensibilidade a agonistas, maior expressão de receptores de superfície e maior capacidade de agregação plaquetária, contribuindo assim para a formação de trombos (LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; TELES *et al.*, 2007).

4.1.6.6 Sinergia entre Diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica

A presença de Diabetes *mellitus* tipo 2 e Hipertensão arterial sistêmica atuam de maneira sinérgica na promoção do estado pró-trombótico. Ambas as condições estão inseridas no contexto da síndrome metabólica e frequentemente associadas à obesidade visceral. Nesse cenário, o tecido adiposo disfuncional secreta adipocinas pró-inflamatórias, como a leptina, mediadora relacionada ao aumento da reatividade e da agregação plaquetária. Além disso, disfunção endotelial induzida pela hiperglicemia é agravada pelo estresse mecânico decorrente da hipertensão arterial. A inflamação e o estresse oxidativo, presentes em ambas as condições, estabelecem um ciclo fisiopatológico que perpetua a lesão vascular e a ativação dos mecanismos hemostáticos. A presença de ambas as condições representa um fator de risco independente e significativo para eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Essa interação reforça a necessidade de um controle metabólico e pressórico rigoroso, visando não apenas a redução dos desfechos cardiovasculares clássicos, mas também a prevenção da progressão do estado hipercoagulável (BATTEN; SATHYAPALAN; PALMER, 2023; LIPPI; FAVALORO; CERVELLIN, 2014; SANJULIANI, 2002; SOARES *et al.*, 2010; SBD, 2023; SBC, 2020).

4.1.6.7 Biomarcadores da hipercoagulabilidade

O quadro clínico de pacientes com DM2, dislipidemia e HAS frequentemente apresenta um estado pró-trombótico e de disfunção vascular, evidenciado. Entre os principais indicadores, os níveis de D-dímero, produto da degradação do polímero de fibrina, apresenta-se frequentemente elevado, sinalizando um estado pró-trombótico e de fibrinólise contínua. Complementarmente, o complexo trombina-antitrombina reflete a atividade trombótica real ao indicar a trombina que foi neutralizada pela antitrombina.

No que diz respeito ao controle da coagulação, observa-se um aumento significativo do PAI-1, o principal inibidor da fibrinólise, o que resulta em um quadro de hipofibrinólise. Paralelamente, o aumento do vWF funciona como um marcador de lesão endotelial e adesão plaquetária, evidenciando o comprometimento dos vasos. Por fim, a maior presença de micropartículas, que carregam fator tecidual e fosfatidilserina, contribui diretamente para a geração exacerbada de trombina, consolidando o perfil de risco cardiovascular desses pacientes (SANJULIANI, 2002; SOARES *et al.*, 2010; VINIK *et al.*, 2001; VAUGHAN, 2005).

4.1.6.8 Dislipidemia e sua influência no estado de hipercoagulabilidade

A dislipidemia, caracterizada principalmente pela elevação dos níveis de colesterol LDL e pela redução do HDL, atua como importante modulador do sistema hemostático, favorecendo o estabelecimento de um estado de hipercoagulabilidade por meio de múltiplos mecanismos (Figura 8). A presença de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas estimula a ativação plaquetária via receptores específicos, como o CD36, aumentando a reatividade das plaquetas e favorecendo a formação de trombos arteriais (DOMINGUETI *et al.*, 2016).

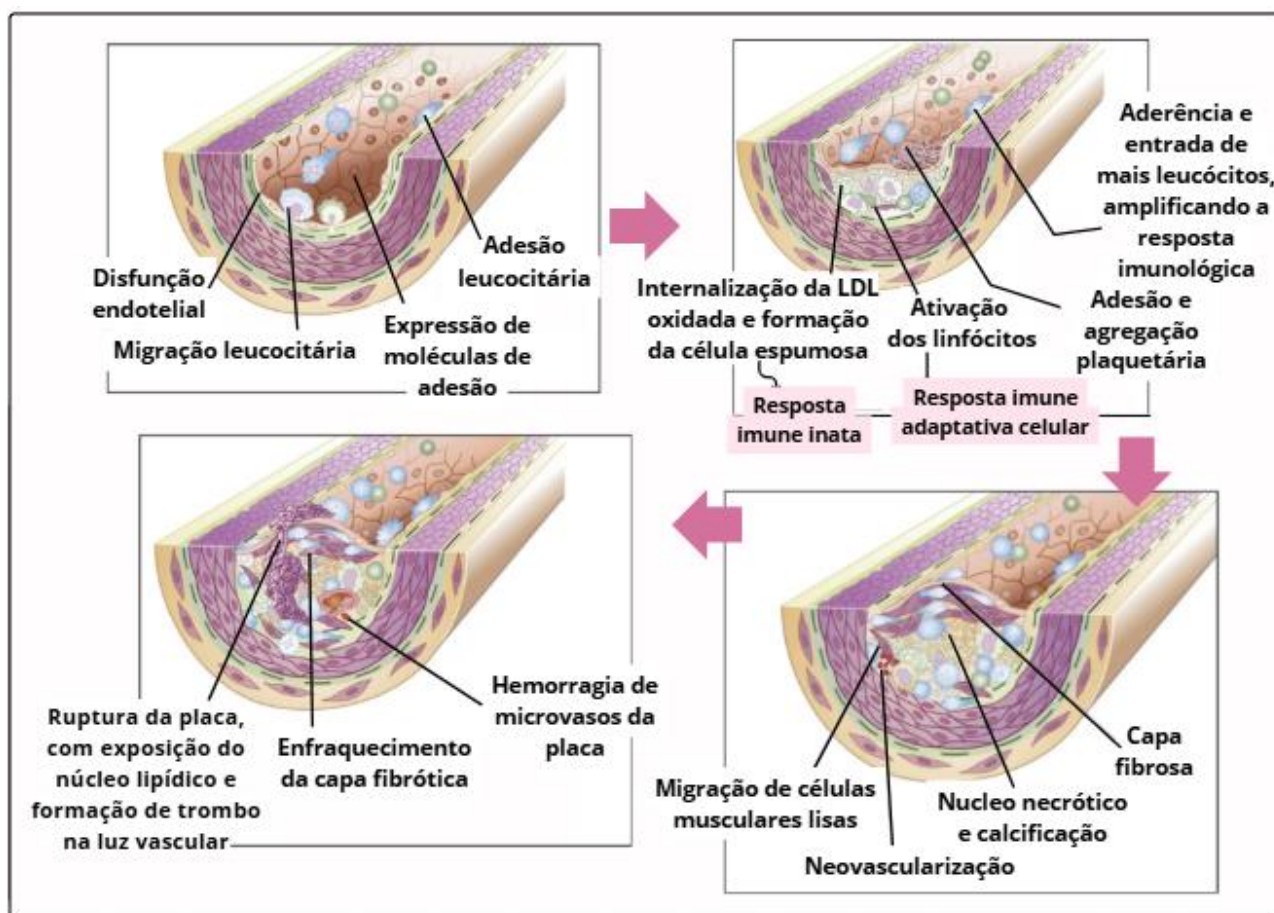


Figura 8 – Desenvolvimento da aterosclerose. Etapas fisiopatológicas da aterogênese desde a disfunção endotelial e adesão leucocitária até a formação da capa fibrosa e núcleo necrótico. A ruptura da placa expõe o núcleo lipídico e desencadeia trombose intravascular, evidenciando o papel da inflamação e da dislipidemia na progressão da doença (Fonte: RACHED, F. H. *et al.*, 2024, adaptado).

A hipercolesterolemia está associada a um aumento significativo nos níveis plasmáticos de fibrinogênio e D-dímero, indicando uma ativação crônica da cascata de coagulação e uma resposta fibrinolítica compensatória, porém insuficiente para mitigar o risco trombótico (DOMINGUETI *et al.*, 2016).

No contexto molecular, a dislipidemia aterogênica promove a expressão do FT por monócitos e células endoteliais, desencadeando a ativação da via extrínseca da cascata da coagulação de forma persistente. Além disso, lipoproteínas ricas em triglicerídeos e o aumento da Lipoproteína-a (Lp-a) contribuem para a hipofibrinólise, uma vez que a Lp-a compete com o plasminogênio pelos sítios de ligação presentes na rede de fibrina, reduzindo a degradação fisiológica do coágulo. Dessa forma, a convergência de fatores lipídicos e hemostáticos reforça a dislipidemia não apenas como um fator de risco para a aterosclerose (Figura 8), mas como um elemento central

na manutenção do estado pró-trombótico observado em patologias cardiovasculares (DOMINGUETI *et al.*, 2016; BRANDES, 2014).

Diante do exposto, a dislipidemia revela-se como um elo central na fisiopatologia cardiovascular, ao transcender seu papel de simples fator de risco para a aterosclerose e atuar como verdadeiro modulador do sistema hemostático. A convergência entre alterações lipídicas, ativação plaquetária, indução da via extrínseca da coagulação e inibição fibrinolítica cria um cenário sinérgico que favorece a trombose arterial e, conseqüentemente, eventos isquêmicos agudos. Assim, o manejo eficaz dos distúrbios lipídicos não se restringe à redução do risco aterosclerótico, mas constitui também uma estratégia fundamental para a prevenção de complicações trombóticas, reforçando a necessidade de intervenções precoces e integradas no contexto clínico.

4.2 Descrição do caso clínico

Uma senhora de 81 anos de idade, casada foi internada numa Unidade de Pronto Atendimento (UPA) em maio de 2025 com histórico de fraqueza, desânimo e quadro febril (38,6°C). Como antecedentes relevantes referia Diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, cansaço ao fazer caminhadas, adinamia e em uso de anti-hipertensivos, Metformina LP 500 mg (1 comprimido após almoço) e omeprazol 20 mg (1 comprimido após o café da manhã). A paciente relatou uso de anti-hipertensivo e glibenclamida desde 2001. Em 2015 foi acrescentado o uso de um comprimido de metformina 500 mg após o almoço. Em 2022, o médico prescreveu omeprazol para tratar azia e gastrite desenvolvida pelo uso prologado de anti-inflamatórios e analgésicos para alívio de dores na coluna. Além da prescrição do omeprazol, o médico trocou a metformina e a glibenclamida pelo metformina LP 500mg. Durante a avaliação médica também foi constatada uma pressão de 170/10 mmHg, mucosas descoradas e ligeira alteração da marcha, apesar do exame neurológico não ter mostrado alterações importantes. O clínico solicitou uma avaliação laboratorial de rotina (Quadro 1). Os exames revelaram anemia normocrômica e macrocítica (HCM: 31,8pg, CHCM: 30,9% e VCM: 103fL), uma leucocitose acompanhada de neutrofilia (leucócitos globais 14.500/mm³, neutrófilos segmentados: 12.160/mm³) e infecção urinária (presença de leucócitos e flora bacteriana aumentada). Iniciou a antibioticoterapia de amplo espectro, por via oral, e antitérmico.

Após controle do quadro febril, a paciente recebeu alta e pedidos de alguns exames a serem realizados após 15 a 20 dias.

Quadro 1 - Avaliação analítica realizada no momento da internação

Exames		16/05/2025	Valores de Referência
HEMOGRAMA	Hemácias	3,3x10 ⁶	3,8 – 5,8 x10 ⁶ /mm ³
	Hematócrito	34	36 – 46%
	Hemoglobina	10,5	12 – 16 g/dL
	VCM	103	80 - 100 fL
	HCM	31,8	27 - 32 pg
	CHCM	30,9	30 - 36%
	RDW	18,8	12 - 15%
	Global Leucócitos	14.000	4.000 – 11.000/mm ³
	Neutrófilo Segmentado	11.760	2.000 - 7.000/mm ³
	Eosinófilo	420	20 - 500/mm ³
	Basófilo	0	Até 200/mm ³
	Monócito	280	200 - 1.000/mm ³
	Linfócito	1.400	1.000 – 3.500/mm ³
	Plaquetas	174.000	150.000 – 450.000/mm ³
URINA ROTINA	Aspecto	Turvo	Amarelo citrino
	Corpos cetônicos	Presente (++++/4)	Ausente
	Leucócitos	Incontáveis/campo	Até 3 por campo
	Flora Bacteriana	Aumentada	Ausente/escassa

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Médio; CHCM: Concentração Hemoglobina Corpuscular Médio; RDW: Coeficiente de distribuição de hemácias.

4.2.1 Avaliação laboratorial de controle (20 dias após internação)

Após vinte dias (junho de 2025), foram realizados novos exames incluindo hemograma, glicemia de jejum, lipidograma, Transaminase oxalacética (TGO), Transaminase Pirúvica (TGP), ácido úrico, ureia, creatinina, bilirrubinas, amilase, lipase, dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico, além de exame de urina de rotina, pesquisa de sangue oculto nas fezes e exame parasitológico de fezes (Quadro 2). Os resultados mostraram melhora da infecção de urina e um agravamento da anemia macrocítica e normocrômica. Não foi constatada presença de sangue oculto nas fezes e o exame parasitológico mostrou resultado negativo para ovos, larvas, cistos e trofozoítos. A dosagem sérica de ácido fólico mostrou um resultado normal, enquanto a vitamina B12 encontrava-se abaixo do limite inferior (118 pg/mL), conferindo deficiência dessa vitamina.

O médico prescreveu vitamina B12 injetável, alimentação adequada e encaminhou a paciente para um cardiologista e endocrinologista. O cardiologista

explicou sobre a importância do uso correto da medicação e de dieta pobre em gorduras e rica em fibras para prevenir e controlar as dislipidemias e por consequência evitar um infarto agudo do miocárdio. O endocrinologista, por sua vez, orientou a paciente sobre a importância de usar a medicação prescrita para o controle da glicemia e fazer uso de uma dieta pobre em carboidratos simples (açúcares refinados e farinhas brancas) no sentido de prevenir as complicações do diabetes (danos progressivos aos vasos sanguíneos e nervos). Adicionalmente, o endocrinologista alertou a paciente sobre a gravidade do diabetes crônico não controlado em termos de causar danos severos a órgãos e nervos. O endocrinologista também explicou que níveis persistentemente altos de glicose quando associado a níveis elevados de colesterol e triglicerídeos aumenta drasticamente o risco de complicações cardiovasculares, como infarto, cegueira, insuficiência renal e problemas de cicatrização que, quando presentes de forma crônica, podem levar à amputação de membros. A paciente continuou fazendo uso dos medicamentos prescritos e suplementação a base de vitamina B12. No entanto, a paciente não deu importância às orientações feitas pelos médicos, principalmente a respeito do consumo de alimentos gordurosos, ultraprocessados e ricos em carboidratos simples.

Quadro 2 - Avaliação analítica 20 dias após internação

EXAMES		06/06/2025	Valores de Referência
HEMOGRAMA	Hemácias	3,1x10 ⁶	3,8 – 5,8 x10 ⁶ /mm ³
	Hematócrito	33	36 – 46%
	Hemoglobina	10	12 – 16 g/dL
	VCM	106,5	80 - 100 fL
	HCM	32,2	27 - 32 pg
	CHCM	30,3	30 - 36%
	RDW	18,8	12 - 15%
	Global Leucócitos	7.100	4.000 – 11.000/mm ³
	Neutrófilo Segmentado	4.260	2.000 - 7.000/mm ³
	Eosinófilo	142	20 - 500/mm ³
	Basófilo	0	Até 200/mm ³
	Monócito	355	200 - 1.000/mm ³
	Linfócito	2.343	1.000 – 3.500/mm ³
	Plaquetas	196.000	150.000 – 450.000/mm ³
OUTROS EXAMES	Glicose	210	70,00 – 90,00 mg/dL
	Hemoglobina Glicada (HbA1c)	8,9	Abaixo de 5,7%
	Colesterol Total	221	200,00 – 240,00 mg/dL
	Triglicérides	136	40,00 – 150,00 mg/dl
	LDL colesterol	152,8	140,00 – 190,00 mg/dL
	HDL colesterol	41	Acima de 60,00mg/dL
	VLDL colesterol	27,2	Até 30 mg/dL
	Transaminase oxalacética (TGO)	24	30,00 – 85,00 UI/L
	Transaminase Pirúvica (TGP)	18	12,00 – 46,00 UI/L
	Ácido Úrico	5,6	2,3 a 6,0 mg/dL
	Ureia	58,2	15 e 45 mg/dL
	Creatinina	1	0,5 a 1,1 mg/dL
	Bilirrubina Total	1	Até 1,2 mg/dL,
	Bilirrubina Direta	0,25	Até 0,3 mg/dL
	Bilirrubina Indireta	0,75	Até 0,9 mg/dL
	Amilase	56	3,00 – 50,00 U.A.%
	Lipase	9,6	Abaixo de 60,00 UI/L
	Vitamina B12	118	230,00 – 911,00
	Ácido Fólico	15,1	Acima de 3,00
URINA ROTINA	Aspecto	Ligeiramente Turvo	Amarelo citrino
	Corpos cetônicos	Ausente	Ausente
	Leucócitos	3 por campo	Até 5 por campo
	Flora Bacteriana	Escassa	Ausente
	Pesquisa sangue oculto nas fezes	Ausente	Ausente
	Exame Parasitológico Fezes	Negativo	Negativo

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Médio; CHCM: Concentração Hemoglobina Corpuscular Médio; RDW: Coeficiente de distribuição de hemácias.

4.2.2 Evolução clínica e infarto agudo do miocárdio

Após 6 meses (dezembro de 2025) novos exames foram realizados (Quadro 3). Os resultados demonstraram que, apesar do uso dos medicamentos, a glicemia se encontrava fora dos valores de referência (glicemia de jejum igual a 173,4 mg/dL e Hemoglobina Glicada igual a 8,4), a dislipidemia não estava controlada (níveis elevados de LDL e de triglicerídeos acompanhados de baixo nível de HDL), a vitamina B12 havia normalizado (462,0 pg/mL) e a anemia estava controlada. O cardiologista e o endocrinologista alertaram novamente sobre os riscos que a paciente estava correndo, porém não mexeram na prescrição dos medicamentos.

Diante da melhora do quadro de anemia, o clínico geral suspendeu a suplementação com vitamina B12, mas manteve a orientação sobre a importância de seguir a dieta adequada. A paciente continuou fazendo uso de todos os medicamentos (anti-hipertensivos, Metformina LP 500mg (1 comprimido após almoço) e omeprazol 20mg, prescritos pelo cardiologista e pelo endocrinologista. O cardiologista orientou que a paciente fizesse uma avaliação da sua pressão arterial e anotasse o resultado numa caderneta. Apesar do uso contínuo da medicação, a paciente não deu grande importância em seguir uma dieta adequada.

Três meses após esse controle (março de 2026), a paciente se queixou de tontura, perda de equilíbrio e uma forte dor no peito irradiando para o braço esquerdo. A neta levou às pressas a paciente na UPA, onde, mediante suspeita de infarto, foi encaminhada ao hospital Santa Casa de Misericórdia/Ouro Preto. Ao chegar no hospital, a paciente, acompanhada pela neta, queixa de dor torácica, de forte intensidade e em aperto, irradiando para mandíbula, perdurando durante o dia. D.A.P também relatou que a dor torácica iniciou há cinco dias e foi se intensificando com o passar dos dias. Após avaliação pelo cardiologista de plantão e análise do eletrocardiograma, o cardiologista suspeitou de uma obstrução coronariana. Adicionalmente, a avaliação também evidenciou hipertensão e hiperglicemia. O cardiologista do plantão prescreveu 300 mg de ácido acetilsalicílico, 60 mg de enoxaparina e a encaminhou ao Centro de Tratamento Intensivo (CTI) cardiovascular. Assim, procedeu uma angioplastia coronária, a qual mostrou que o Ramo Ventricular Posterior exibiu uma obstrução grave em terço proximal.

Quadro 3 - Avaliação analítica realizada seis meses após assistência do cardiologista e suplementação com Vitamina B12

	EXAMES	06/12/2025	Valores de Referência
HEMOGRAMA	Hemácias	4,41x10 ⁶	3,8 – 5,8 x10 ⁶ /mm ³
	Hematócrito	42	36 – 46%
	Hemoglobina	14	12 – 16 g/dL
	VCM	95,2	80 - 100 fL
	HCM	31,7	27 - 32 pg
	CHCM	33,3	30 - 36%
	RDW	13,8	12 - 15%
	Global Leucócitos	6.900	4.000 – 11.000/mm ³
	Neutrófilo Segmentado	4.100	2.000 - 7.000/mm ³
	Eosinófilo	190	20 - 500/mm ³
	Basófilo	0	Até 200/mm ³
	Monócito	460	200 - 1.000/mm ³
	Linfócito	2.150	1.000 – 3.500/mm ³
	Plaquetas	236.000	150.000 – 450.000/mm ³
OUTROS EXAMES	Glicose	173,4	70,00 – 90,00 mg/dL
	Hemoglobina Glicada (HbA1c)	8,4	Abaixo de 5,7%
	Colesterol Total	265	200,00 – 240,00 mg/dL
	Triglicérides	162	40,00 – 150,00 mg/dl
	LDL colesterol	194,6	140,00 – 190,00 mg/dL
	HDL colesterol	38,0	Acima de 60,00mg/dL
	VLDL colesterol	32,4	Até 30 mg/dL
	Transaminase oxalacética (TGO)	24,0	30,00 – 85,00 UI/mL
	Transaminase Pirúvica (TGP)	18,0	12,00 – 46,00 UI/mL
	Ácido Úrico	4,8	2,3 a 6,0 mg/dL
	Ureia	68,4	15 e 45 mg/dL
	Creatinina	1,2	0,5 a 1,1 mg/dL
	Bilirrubina Total	1,4	Até 1,2 mg/dL,
	Bilirrubina Direta	0,3	Até 0,3 mg/dL
	Bilirrubina Indireta	1,1	Até 0,9 mg/dL
	Amilase	56,00	3,00 – 50,00U.A.%
	Lipase	9,60	Abaixo de 60,00 UI/L
	Vitamina B12	462,0	230,00 – 911,00 pg/mL
	Ácido Fólico	15,10	Acima de 3,00 ng/mL
URINA ROTINA	Aspecto	Ligeiramente Turvo	Amarelo citrino
	Corpos cetônicos	Ausente	Ausente
	Leucócitos	3 por campo	Até 5 por campo
	Flora Bacteriana	Escassa	Ausente
	Pesquisa sangue oculto nas fezes	Ausente	Ausente
	Exame Parasitológico Fezes	Negativo	Negativo

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Médio; CHCM: Concentração Hemoglobina Corpuscular Médio; RDW: Coeficiente de distribuição de hemácias.

O procedimento da Angioplastia de bifurcação com implante de um stent farmacológico no terço distal da coronária direita em direção ao terço proximal do ramo Ventricular Posterior foi bem sucedido. Após quatro dias no CTI, a paciente, por encontrar estável, sem queixas e apresentando boa evolução clínica, recebe alta do CTI. A paciente após permanecer seis dias no quarto, recebe alta hospitalar. No momento da alta, o médico prestou orientações para a paciente e para o acompanhante a necessidade de consultar o cardiologista em cerca de 7 a 10 dias, tendo como alvo terapêutico, LDL < 50, HbA1c < 7% e PA 130× 80 mmHg. A prescrição da alta está apresentada no Quadro 4.

Quadro 4 - Prescrição de medicamentos a serem usados em domicílio após alta hospitalar

Medicamento	Posologia
Pantoprazol 40 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP às 6h, em jejum
Ácido Acetilsalicílico 100 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP após o almoço
Ticagrelor 90 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP às 8h e 1 CP às 20h
Losartana 50 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP às 8h e 1 CP às 20h
Anlodipino 10 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP pela manhã
Atorvastatina 40 mg	Uso contínuo, tomar 2 CP à noite
Sertralina 100 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP às 8h
Metformina LP 500 mg	Uso contínuo, tomar 2 CP pela manhã e tomar 2 CP à noite
Sitagliptina 50 mg	Uso contínuo, tomar 1 CP pela manhã

Legenda: CP: comprimido; LP: liberação prolongada.

4.2.3 Intervenção farmacêutica e reavaliação terapêutica

Após alta hospitalar, por volta do sexto dia de uso da medicação prescrita, a senhora iniciou um quadro de diarreia, enjoo e crises de vômito. A filha ao comentar com a farmacêutica conhecida da família recebeu orientações de escrever um pequeno relato e encaminhar ao cardiologista da paciente. A filha juntamente com a farmacêutica escrever o seguinte relatório:

“Prezado Doutor J. A.!

Boa Tarde!

Dr. J. A., a mamãe, sua paciente, está com um quadro de diarreia e enjoo estomacal acompanhado de vômitos esporádicos, desde o dia que ela recebeu alta hospitalar (31 de janeiro de 2026). Ressalto que a mamãe, depois que aumentou a dosagem da metformina LP 500 mg, sempre está queixando de diarreia e estômago enjoado/vômito. Ao conversar com uma farmacêutica da família, fui informada que o medicamento Metformina LP 500 mg, em muitos usuários, pode causar diarreia e vômito, como também diminuir o apetite.

Dr. J.A., em função desses inconvenientes, a mamãe está alimentando muito pouco, pois está com medo de vomitar. Gostaria que V. Sa. avaliasse o que pode ser feito para evitar esse quadro de diarreia e enjoo/vômito.

Desde já agradeço a sua atenção e ajuda.

06 de fevereiro de 2026.

S. A.P. (filha da Paciente).”

No dia 09 de fevereiro, a paciente realizou uma consulta com o cardiologista que a assista por mais de 30 anos. Durante a consulta, o cardiologista comentou com a filha que estava ciente dos acontecimentos e que iria fazer uma outra prescrição, a qual está apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 - Prescrição de medicamentos a serem usados após consulta com o cardiologista

Medicamento	Posologia
AAS 40mg	Uso contínuo, tomar 1 CP pela manhã
Anlodipino 10mg	Uso contínuo, tomar 1 CP pela manhã
Metoprolol 50mg	Uso contínuo, tomar 01 CP pela manhã e à noite.
AAS (tamponado) 100mg	Uso contínuo, tomar 01 CP após o almoço
Ticagrelor 80mg	Uso contínuo, tomar 1 CP pela manhã e à noite até Janeiro de 2027.
Glimepirida 4mg	Uso contínuo, tomar 01 CP de manhã e à noite
Pantoprazol 40mg	Uso contínuo, tomar 1 CP em jejum
Atorvastatina 40mg	Uso contínuo, tomar 2 CP pela manhã
Ezetimiba 10mg	Uso contínuo, tomar 1 CP à noite
Metformina LP 500mg	Uso contínuo, tomar 01 CP após o almoço e 01 CP após o jantar
Sitagliptina 50mg	Uso contínuo, tomar 01 CP de manhã.
Sertralina 50mg	Uso contínuo, tomar 01 CP às 20 horas
Vitamina D 50.000 U	Tomar 01 CP por mês
Complexo vitamina B 5.000	Tomar 01 CP por semana

Legenda: AAS: ácido acetilsalicílico; CP: comprimido; Complexo vitamina B: associação das vitaminas tiamina, piridoxina e cianocobalamina; LP: liberação prolongada.

O cardiologista suspendeu alguns medicamentos, acrescentou outros e modificou a posologia da metformina, após sua modificação, os sintomas gastrointestinais cessaram.

4.2.4 Adesão terapêutica e evolução favorável

A paciente seguiu usando adequadamente a medicação, começou a frequentar ginástica do bairro e aderiu às orientações de uma nutricionista sobre hábitos alimentares. No dia 06 de julho de 2026, novos exames foram realizados (Quadro 6). Os resultados demonstraram melhora significativa do perfil glicêmico e lipídico, após cinco meses de medicação, mudanças de hábitos alimentares e prática de atividade física.

Quadro 6 - Avaliação analítica realizada anterior, durante e após tratamento

	Exames	Data dos Exames			Valores de Referência
		06/06/2025	06/12/2025	06/07/2026	
HEMOGRAMA	Hemácias	3,1x10 ⁶	4,41x10 ⁶	4,36x10 ⁶	3,8 – 5,8 x10 ⁶ /mm ³
	Hematócrito	33	42	41	36 – 46%
	Hemoglobina	10	14	14	12 – 16 g/dL
	VCM	106,5	95,2	94	80 - 100 fL
	HCM	32,2	31,7	32,1	27 - 32 pg
	CHCM	30,3	33,3	34,1	30 - 36%
	RDW	18,8	13,8	13,2	12 - 15%
	Global Leucócitos	7.100	6.900	7.190	4.000 – 11.000/mm ³
	Neutrófilo Segmentado	4.260	4.100	4.300	2.000 - 7.000/mm ³
	Eosinófilo	142	190	160	20 - 500/mm ³
	Basófilo	0	0	0	Até 200/mm ³
	Monócito	355	460	430	200 - 1.000/mm ³
	Linfócito	2.343	2.150	2.300	1.000 - 3.500/mm ³
	Plaquetas	196.000	236.000	183.000	150.000 - 450.000/mm ³
OUTROS EXAMES	Glicose	210	173,4	118,4	70,00 – 90,00 mg/dL
	Hb Glicada (HbA1c)	8,9	8,4	6,8	Abaixo de 5,7%
	Colesterol Total	221	265	228	200,00 – 240,00 mg/dL
	Triglicerídeos	136	162	141	40,00 – 150,00 mg/dl
	LDL colesterol	152,8	194,6	141,8	140,00 – 190,00 mg/dL
	HDL colesterol	41	38	58	Acima de 60,00mg/dL
	VLDL colesterol	27,2	32,4	28,2	Até 30 mg/dL
	TGO	24	24	32	30,00 – 85,00 U/L
	TGP	18	18	26	12,00 – 46,00 U/L
	Ácido Úrico	5,6	4,8	5,2	2,3 a 6,0 mg/dL
	Ureia	58,2	68,4	53,2	15 e 45 mg/dL
	Creatinina	1	1,2	1,1	0,5 a 1,1 mg/dL
	Bilirrubina Total	1	1,4	1,2	Até 1,2 mg/dL,
	Bilirrubina Direta	0,25	0,3	0,3	Até 0,3 mg/dL
	Bilirrubina Indireta	0,75	1,1	0,9	Até 0,9 mg/dL
	Amilase	56	56	43	3,00 – 50,00 U.A.%
	Lipase	9,6	9,6	9,5	Abaixo de 60,00 UI/L
	Vitamina B12	118	462	562	230,00 – 911,00
	Ácido Fólico	15,1	15,1	19,1	Acima de 3,00
URINA ROTINA	Aspecto	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Amarelo citrino
	Corpos cetônicos	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Leucócitos	3/campo	3/campo	2/campo	Até 5 por campo
	Flora Bacteriana	Escassa	Escassa	Ausente	Ausente
	EPS	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	EPF	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Médio; CHCM: Concentração Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Coeficiente de distribuição de hemácias; TGO: Transaminase oxalacética; TGP: Transaminase Pirúvica; EPS: Pesquisa sangue oculto nas fezes; EPF: Exame Parasitológico Fezes.

4.3 Discussão

A manutenção da integridade vascular e a prevenção de eventos isquêmicos graves dependem de um processo dinâmico e rigoroso entre estímulos pró-coagulantes e mecanismos anticoagulantes naturais, processo este denominado hemostasia. No contexto clínico de doenças metabólicas e cardiovasculares de alta prevalência no Brasil, como o DM2 e a HAS, essa regulação hemostática é frequentemente comprometida. A ruptura desse balanço culmina no estado de hipercoagulabilidade, uma tendência patológica à formação de trombos intravasculares que, conforme observado no caso em análise, predispõe o indivíduo a episódios recorrentes de Trombose Venosa Profunda (TVP) e outras complicações vasculares severas.

4.3.1 Diabetes *mellitus* tipo 2

A influência do DM2 no desenvolvimento do estado pró-trombótico ocorre por múltiplos mecanismos. A hiperglicemia crônica favorece a formação de AGEs, que ao interagirem com receptores endoteliais ativam vias pró-inflamatórias e aumentam a expressão de fator tecidual, iniciando a coagulação de forma inadequada. Níveis elevados de HbA1c, como os observados no quadro 7, estão associados à formação de coágulos mais densos e resistentes à fibrinólise. A resistência à insulina compromete a produção endotelial de óxido nítrico, reduzindo a capacidade vasodilatadora e antiagregante do vaso. Além disso, as plaquetas tornam-se hiper-reativas, com maior tendência à agregação e formação de trombos.

Simultaneamente, a ativação da via da proteína quinase ativada por MAPK exacerba a secreção de ET-1 e eleva a expressão de moléculas de adesão celular, como a VCAM-1 e a ICAM-1, promovendo o recrutamento de leucócitos e plaquetas para a parede do vaso.

Quadro 7 - Evolução do perfil glicêmico da paciente

Exames	06/06/2025	06/12/2025	06/07/2026	Valores de Referência
Glicose (mg/dL)	210	173,4	118,4	70,00 - 90,00
Hemoglobina Glicada (%)	8,9	8,4	6,8	Abaixo de 5,7

4.3.2 Hiperatividade plaquetária e dislipidemia

A hiperglicemia altera a fluidez da membrana plaquetária devido à glicação de suas proteínas de superfície, o que eleva o influxo intracelular de cálcio e promove ativação espontânea. Plaquetas de pacientes diabéticos descompensados apresentam maior expressão de receptores de adesão, maior liberação de tromboxano A₂ e aumento na secreção de vWF, reduzindo significativamente o limiar necessário para a agregação e formação do tampão plaquetário.

No caso clínico, a paciente apresentava dislipidemia significativa, com LDL elevado e HDL reduzido, perfil que acelera a aterogênese e aumenta o risco de eventos tromboembólicos. Esse desequilíbrio lipídico, associado à hiperglicemia crônica, potencializa a disfunção endotelial e modula a atividade plaquetária, favorecendo a formação de trombos e elevando o risco cardiovascular. O quadro 8 ilustra a descompensação lipídica inicial e a subsequente melhora após a adequação terapêutica e a mudança de hábitos.

Quadro 8 - Evolução do perfil lipídico da paciente

Exames	06/06/2025	06/12/2025	06/07/2026	Valores de Referência
Colesterol Total (mg/dL)	221	265	228	200,00 – 240,00
Triglicerídeos (mg/dL)	136	162	141	40,00 – 150,00
LDL colesterol (mg/dL)	152,8	194,6	141,8	140,00 – 190,00
HDL colesterol (mg/dL)	41	38	58	Acima de 60,00

4.3.3 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS complementa esse cenário por meio do estresse mecânico imposto às paredes vasculares e da ativação neuro-hormonal. O fluxo sanguíneo turbulento e a pressão hidrostática elevada exercem um estresse de cisalhamento crônico sobre o endotélio vascular. O trauma mecânico contínuo induz à descamação celular e exposição do colágeno subendotelial e do vWF, servindo como ancoradouro direto para a adesão e ativação plaquetária no local da lesão.

A ativação do SRAA estimula a liberação de PAI-1 pelas células endoteliais, inibindo a conversão do plasminogênio em plasmina, o que prejudica a fibrinólise natural e torna os trombos formados mais resistentes à degradação.

4.3.4 Predisposição a infecções urinárias no DM2 não controlado

A infecção urinária observada na paciente, no momento da internação, caracterizada pela presença, no sedimento urinário, de leucócitos incontáveis por campo e flora bacteriana aumentada (Quadro 1), não é um evento isolado, mas sim uma consequência direta da associação entre o Diabetes *mellitus* não controlado e a idade avançada. A hiperglicemia crônica, evidenciada por uma glicemia de jejum de 210 mg/dL acompanhada de uma HbA1c igual a 8,9%, compromete a função fagocitária dos leucócitos e a capacidade bactericida dos neutrófilos, reduzindo a eficiência da resposta imune inata a nível de infecções no trato urinário. Além disso, a inflamação crônica, mediada por citocinas, como IL-6 e TNF- α , amplifica o dano endotelial e compromete a integridade das mucosas, facilitando a colonização por uropatógenos.

O envelhecimento, por sua vez, promove imunossenescência e também pode ocasionar inadequações na higiene íntima. Adicionalmente a diabetes crônica leva à presença de neuropatia, a qual compromete o esvaziamento vesical, favorecendo a estase urinária. Esses elementos, em conjunto, explicam a suscetibilidade aumentada da paciente a infecções urinárias, reforçando que o descontrole glicêmico predispõe não apenas a complicações vasculares e trombóticas, mas também a eventos infecciosos que agravam ainda mais o quadro clínico. A leucocitose ($14.000/\text{mm}^3$) acompanhada de neutrofilia absoluta ($11.760/\text{mm}^3$) observada no hemograma confirma a presença de um processo infeccioso do tipo bacteriano.

4.3.4.1 Metformina, deficiência de vitamina B12 e suas implicações clínicas

O quadro de anemia normocrômica e macrocítica identificado nos exames laboratoriais da paciente (Quadro 2) evidencia uma complicação clínica frequentemente subdiagnosticada em pacientes diabéticos em uso crônico de metformina. A paciente utilizava metformina LP 500 mg e glibenclamida desde 2001, a adição de mais um comprimido de metformina em 2015, configurou o uso prolongado do fármaco. Os valores de VCM de 106,5fL, CHCM de 30,3% e hemoglobina de 10g/dL são compatíveis com uma anemia macrocítica de etiologia a ser investigada, sendo a deficiência de metilcobalamina (Vitamina B12) uma das hipóteses diagnósticas mais prováveis, especialmente considerando o uso crônico de metformina, medicamento que interfere na absorção de vitamina B12.

O fármaco altera o metabolismo dependente de cálcio das células intestinais no íleo terminal, interferindo na captação do complexo fator intrínseco-cobalamina, predispondo à deficiência de vitamina B12. A confirmação laboratorial da deficiência (vitamina B12 de 118 pg/mL, abaixo do limite inferior de 230 pg/mL) reforça essa associação. A literatura indica que a deficiência de cobalamina também afeta a homeostase do sistema nervoso central, comprometendo a síntese de neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, o que pode desencadear quadros depressivos leves a moderados, apatia e fadiga, sintomas consistentes com as queixas de fraqueza e desânimo que foram relatados pela paciente. Geralmente tais sintomas são frequentemente atribuídos apenas ao envelhecimento ou à comorbidade crônica.

4.3.4.2 Omeprazol de uso crônico e o agravamento da deficiência nutricional

Um aspecto relevante na condução clínica da paciente foi a manutenção do omeprazol 20 mg em uso contínuo desde 2022, sem reavaliação periódica de sua necessidade terapêutica. O médico havia prescrito o fármaco para tratar gastrite desenvolvida após uso prolongado de anti-inflamatórios e analgésicos, mas a medicação permaneceu na prescrição mesmo após o evento agudo (Quadro 4), sem tentativa de descontinuação ou substituição.

O omeprazol, medicamento da classe dos inibidores da bomba de prótons (IBP), diminui a secreção ácida gástrica. Esta diminuição compromete a absorção de micronutrientes, como a vitamina B12, o ferro e o magnésio. A hipocloridria induzida farmacologicamente impede a dissociação da cobalamina de suas proteínas transportadoras alimentares, agravando a deficiência já favorecida pelo uso crônico de metformina, o que pode ter contribuído ainda mais para o agravamento do quadro anêmico e para a instalação de um estado de fadiga e provável comprometimento do humor.

4.3.4.3 Suporte clínico imediato

A paciente iniciou antibioticoterapia de amplo espectro por via oral, associada ao uso de antitérmico para controle sintomático da febre, medidas que visam conter a progressão de um quadro infeccioso agudo e reduzir a sobrecarga metabólica em um organismo já fragilizado por múltiplas comorbidades. Paralelamente, foi instituída a reposição de vitamina B12 injetável, estratégia indicada para corrigir rapidamente a

anemia decorrente do uso crônico de metformina e IBP. Essas intervenções representam uma abordagem abrangente, que alia o tratamento da condição aguda inicial ao suporte nutricional imediato, reforçando a integralidade do cuidado em pacientes idosos polimedicados e prevenindo complicações hematológicas, neurológicas e cardiovasculares.

4.3.4.4 Baixa adesão terapêutica e progressão até o evento trombótico

Após a resolução parcial do quadro infeccioso e a reposição de vitamina B12, a paciente manteve um padrão de baixa adesão às orientações alimentares e à terapia farmacológica. Conforme relatado no caso clínico, a paciente "não deu importância às orientações feitas pelos médicos, principalmente a respeito do consumo de alimentos gordurosos, ultraprocessados e ricos em carboidratos simples". Essa negligência terapêutica impediu a obtenção de metas glicêmicas e lipídicas adequadas, mantendo a paciente em um estado de hipercoagulabilidade sustentada.

Os resultados dos exames apresentados no Quadro 3, realizado seis meses após a consulta com o cardiologista e o endocrinologista, mostram que os valores permaneceram descontrolados: HbA1c de 8,4%, glicemia de 173,4 mg/dL, LDL de 194,6 mg/dL (acima do valor de referência) e HDL de 38 mg/dL (abaixo do desejável). Conforme descrito na literatura, a hiperglicemia crônica e a dislipidemia aterogênica convergem para a ativação plaquetária, expressão do fator tecidual e inibição fibrinolítica mediada pelo PAI-1, criando um ambiente vascular propício à formação de trombos. O resultado clínico desse cenário foi o infarto agudo do miocárdio em março de 2026, que exigiu intervenção percutânea com implante de um stent farmacológico. Esse desfecho mostra de forma inequívoca que o descontrole crônico das comorbidades metabólicas, somado à baixa adesão alimentar e medicamentosa, é um preditor de eventos aterotrombóticos graves.

4.3.4.5 Análise farmacocinética e farmacoterapêutica dos medicamentos prescritos após a alta hospitalar

A losartana, pertencente à classe dos antagonistas do receptor de angiotensina II (BRA), apresenta meia-vida curta de 1,5 a 2 horas, com metabólito ativo (EXP3174) que prolonga o efeito por até nove horas. Sua farmacocinética não sofre alterações clinicamente relevantes em idosos, sendo considerada segura quando utilizada isoladamente para o controle da hipertensão arterial sistêmica. No entanto, no

contexto clínico da paciente de 81 anos, a associação da losartana com outros fármacos modifica esse perfil de segurança. O efeito hipotensor somado ao do anlodipino, bloqueador dos canais de cálcio, pode levar a episódios de hipotensão sintomática e hipoperfusão renal, condição que compromete a depuração da metformina e aumenta o risco de acidose láctica em pacientes com DM2 não controlado.

Já o anlodipino, metabolizado pela enzima CYP3A4, é um inibidor fraco dessa isoenzima e pode elevar levemente a exposição plasmática da atorvastatina, também substrato do CYP3A4, em cerca de 18%, alteração considerada clinicamente insignificante pela FDA, o que justifica a comercialização de sua combinação fixa. Ainda assim, o cenário de polimedicação e múltiplas comorbidades transforma o uso do anlodipino em um fator de risco potencial, não pela interação direta com a estatina, mas pela sinergia hipotensora que, ao comprometer a perfusão renal, potencializa o acúmulo de outros fármacos dependentes da depuração renal.

A metformina, pertence à classe das biguanidas não sofre metabolismo hepático, sendo eliminada inalterada pelos rins. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente seis horas, e a sua depuração depende inteiramente da função renal. Em pacientes idosos, a redução fisiológica da função renal aumenta o risco de acúmulo da droga e, conseqüentemente, de acidose láctica. Ademais, também apresenta efeitos adversos gastrointestinais, principalmente em doses altas, conforme observado no caso que foi apresentado. Os efeitos adversos como náusea, vômito e diarreia, apresentados nos primeiros dias de tratamento com metformina podem indicar intolerância ou início de acúmulo do fármaco. No sexto dia de uso, a paciente apresentou os sintomas que, associados à hipotensão induzida por losartana e anlodipino, sugerem comprometimento da perfusão renal e maior risco de acidose láctica.

Quanto ao tratamento do diabetes, a sitagliptina, pertencente à classe dos inibidores da DPP-4 e eliminada predominantemente por via renal, merece atenção farmacocinética. Sua meia-vida média é de 12 horas e, em idosos com hipoperfusão ou insuficiência renal, o risco de acúmulo é elevado, sendo necessário o ajuste da dose. Contudo, diferentemente de outras antidiabéticas, os inibidores da DPP-4 apresentam ação dependente da glicemia, o que confere baixo risco de hipoglicemia isolada. No contexto clínico desta paciente, a sitagliptina adiciona proteção glicêmica

sem elevar significativamente o risco hipoglicêmico, desde que associada ao ajuste posológico adequado à função renal.

O ticagrelor é um antiagregante plaquetário da classe dos antagonistas do receptor P2Y₁₂, com meia vida de aproximadamente sete horas e metabolização hepática pela enzima CYP3A4. O ácido acetilsalicílico (AAS), por sua vez, é um antiagregante plaquetário que atua por inibição irreversível da ciclooxigenase, prolongando seu efeito por sete a dez dias apesar da meia vida curta. Quando utilizados em associação, como ocorreu na dupla terapia antiplaquetária após implante de *stent* farmacológico, há um aumento significativo de risco hemorrágico, especialmente em idosos. No caso relatado, a combinação de ticagrelor e AAS potencializou a predisposição a sangramentos, tanto sistêmicos quanto gastrointestinais. Esse risco é ainda mais elevado quando associado à sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, que aumenta a fragilidade da mucosa gastrointestinal. Já o omeprazol de uso contínuo, cujo uso era desde 2022, foi substituído pelo pantoprazol 40 mg, outro IBP, que apresenta meia vida de aproximadamente uma hora, metabolismo hepático via enzima CYP2C19 e não sofre alterações clinicamente relevantes em idosos ou em pacientes com insuficiência renal. Essa mudança garantiu manutenção da gastroproteção frente ao regime antiplaquetário duplo, mas com menor risco de interações medicamentosas.

4.3.4.6 Análise farmacoterapêutica após consulta com o cardiologista e ajuste dos medicamentos

Na evolução da prescrição da paciente, alguns ajustes importantes foram realizados. A metformina, que anteriormente era utilizada numa dose de quatro comprimidos ao dia, foi reduzida para dois comprimidos, diminuindo o risco de acúmulo e de acidose láctica em função da depuração renal reduzida em idosos. A sertralina também sofreu ajuste, passando de 100 mg para 50 mg, o que reduz o risco de interações hemorrágicas quando associada ao ticagrelor e ao AAS.

A losartana, antes administrada em dois comprimidos, foi substituída pela olmesartana (também um BRA) em dose única de 40 mg, mantendo o efeito anti-hipertensivo, mas com maior praticidade posológica e perfil farmacocinético estável em idosos. Essa mudança assegura o bloqueio do SRAA, diretamente relacionado ao risco de eventos tromboembólicos. Embora os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) sejam a primeira escolha medicamentosa, os BRA

apresentam eficácia equivalente com menor incidência de efeitos adversos como tosse seca e angioedema, o que favorece a adesão em pacientes idosos polimedicados. Assim, a manutenção da olmesartana representa uma escolha racional, garantindo proteção cardiovascular sem necessidade de substituição por IECA, desde que acompanhada de monitoramento da função renal e dos níveis séricos de potássio.

Entre os medicamentos adicionados destacam-se a glimepirida, uma sulfonilureia, que estimula as células beta pancreáticas a liberar mais insulina, melhorando o controle glicêmico. Entretanto eleva o risco de hipoglicemia em idosos, já que a insulina é independente da glicemia. A ezetimiba, um inibidor da absorção de colesterol, atua no intestino delgado, inibindo a proteína NPC1L1, responsável pela absorção de colesterol. Com isso, reduz o colesterol que chega ao fígado e potencializa o controle do LDL quando associada às estatinas, reforçando o tratamento da dislipidemia. Já a adição do metoprolol, um betabloqueador seletivo β_1 , reduziu a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio, diminuindo a demanda de oxigênio e protegendo contra arritmias, além de também contribuir para o controle da pressão arterial.

A associação de nitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina e cianocobalamina, foi incluída como estratégia de suporte nutricional frente ao risco de deficiência induzida pelo uso prolongado de metformina e IBP. A suplementação lipossolúvel de vitamina D, por sua vez, desempenha papel imunomodulador, reduzindo riscos de infecções e contribuindo para a saúde cardiovascular.

4.3.4.7 Importância da atuação multidisciplinar e do papel do farmacêutico

O caso clínico da paciente evidencia de forma contundente que o manejo de pacientes com múltiplas comorbidades metabólicas exige uma abordagem multidisciplinar, na qual cada profissional da equipe de saúde tem seu papel. A intervenção médica para a investigação diagnóstica, o tratamento do evento agudo e a reavaliação terapêutica com desprescrição e ajuste posológico foram fundamentais para melhorar a condição clínica da paciente. A orientação nutricional forneceu as diretrizes alimentares necessárias para o controle glicêmico e lipídico. A atuação farmacêutica complementou esse processo ao identificar precocemente a relação entre o aumento da dose de metformina e o surgimento de efeitos adversos gastrointestinais que comprometiam a adesão terapêutica, comunicando ao médico

prescritor a necessidade de investigação da relação dose-efeito adverso. A integração entre médico, nutricionista e farmacêutico permitiu que a paciente, após o evento agudo, compreendesse a gravidade de sua condição, aderisse à dieta prescrita, praticasse atividade física e alcançasse metas laboratoriais satisfatórias, como: HbA1c de 6,8%, LDL de 141,8 mg/dL e HDL de 58 mg/dL.

Essa melhora demonstrou que o acompanhamento multidisciplinar, aliado à educação em saúde, à desprescrição racional e ao seguimento clínico rigoroso, constitui uma estratégia eficaz para romper o ciclo de descontrole metabólico, reduzir o risco de eventos trombóticos recorrentes e promover qualidade de vida em pacientes crônicos complexos.

4.3.4.8 Manejo terapêutico

O manejo da paciente exigiu uma abordagem rigorosa e multidisciplinar, envolvendo cardiologia, endocrinologia e clínica geral. Durante o evento agudo, foi realizada angioplastia coronariana com implante de stent farmacológico, associada ao uso de antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico e ticagrelor) e anticoagulação inicial com enoxaparina, medidas fundamentais para conter a progressão da trombose e estabilizar o quadro clínico.

No controle crônico, o tratamento foi direcionado às comorbidades que sustentavam o estado pró-trombótico. Para o DM2, buscou-se reduzir a HbA1c para valores abaixo de 7%, com uso de agentes hipoglicemiantes associados a orientação nutricional e prática de atividade física. No controle da HAS, o a meta foi manter níveis pressóricos adequados, reduzindo o estresse mecânico sobre o endotélio e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Já para a dislipidemia, instituiu-se estatina de alta potência e inibidor da absorção de colesterol, visando reduzir o LDL para valores abaixo de 50 mg/dL e estabilizar as placas ateroscleróticas.

Apesar dos riscos potenciais decorrentes da polimedicação e das interações farmacológicas descritas, o conjunto terapêutico contribuiu para melhora significativa da saúde da paciente. A losartana e o anlodipino garantiram controle pressórico eficaz, reduzindo a sobrecarga cardiovascular; a metformina e a sitagliptina estabilizaram o perfil glicêmico; a atorvastatina associada à ezetimiba promoveu redução expressiva do LDL, diminuindo o risco aterosclerótico; e a dupla antiagregação com ticagrelor e AAS assegurou proteção contra trombose do stent. Além disso, a sertralina favoreceu o manejo da depressão, enquanto a suplementação com complexo de vitaminas do

grupo B e vitamina D corrigiu deficiências nutricionais, prevenindo anemia, neuropatia e osteoporose. Em conjunto, essas intervenções traduzem um manejo clínico integral, que equilibra riscos e benefícios, promovendo funcionalidade e qualidade de vida em um contexto de envelhecimento e múltiplas comorbidades.

Esse direcionamento evidencia que o manejo clínico não se limita à escolha de fármacos, mas envolve a definição de metas terapêuticas claras e a integração de diferentes especialidades médicas, garantindo maior segurança e efetividade no tratamento da paciente.

A melhora do estado da paciente demonstrou que a adesão ao tratamento farmacológico, associada às mudanças de estilo de vida, foi determinante para a melhora dos parâmetros laboratoriais. Após cinco meses, a paciente apresentou HbA1c de 6,8%, LDL de 141 mg/dL e aumento do HDL para 58 mg/dL, confirmando a eficácia da abordagem integrada. Esse resultado reforça que o manejo terapêutico em pacientes com múltiplos fatores de risco devem ser contínuo, multidisciplinar e centrado tanto no controle das comorbidades quanto na prevenção de novos eventos trombóticos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura permitiu compreender os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a hipercogulabilidade em condições como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, destacando o papel da inflamação crônica, da disfunção endotelial e da hiperatividade plaquetária. Esses achados fornecem a base teórica para interpretar o caso clínico, demonstrando como os processos moleculares e celulares se refletem em maior risco trombótico e justificam a necessidade de intervenções farmacológicas complexas.

O caso clínico que foi elaborado evidencia a influência dos fatores adquiridos na gênese da hipercoagulabilidade e na sua evolução para eventos cardiovasculares graves, como o infarto agudo do miocárdio. A paciente apresentou descontrole glicêmico e lipídico associado à pressão arterial elevada, confirmando os mecanismos descritos na literatura, como disfunção endotelial, hiperatividade plaquetária e redução da fibrinólise.

A adesão ao tratamento farmacológico e às mudanças de estilo de vida são determinantes para a melhora dos parâmetros laboratoriais e para a redução do risco trombótico. Após a angioplastia e o ajuste terapêutico, a paciente apresentou melhora

significativa do perfil glicêmico e lipídico, reforçando a importância da abordagem multidisciplinar e preventiva.

O caso também evidencia que a revisão periódica da farmacoterapia é essencial no manejo de pacientes idosos polimedicados. A retirada de medicamentos com indicação questionável, o ajuste posológico e a introdução de moléculas mais adequadas ao perfil clínico da paciente demonstraram que a otimização do regime terapêutico reduz a polifarmácia, minimiza efeitos adversos e melhora a adesão, fatores que contribuem diretamente para o controle das comorbidades metabólicas.

Ressalta-se que, no presente caso, não foram realizados exames específicos de marcadores de hipercoagulabilidade (TP, TTPa, D-dímero, fibrinogênio), de modo que a inferência do estado pró-trombótico foi baseada no desfecho clínico e na correlação com os dados laboratoriais de controle metabólico e com a literatura.

Conclui-se, portanto, que o DM2, a HAS e a dislipidemia, quando não controlados, atuam de forma sinérgica na promoção de um estado de hipercoagulabilidade, por mecanismos convergentes de disfunção endotelial, hiperatividade plaquetária e comprometimento da fibrinólise. O caso clínico demonstrou, na prática, que essa convergência pode culminar em eventos trombóticos graves, e que a reversão do descontrole metabólico, aliada à revisão farmacoterapêutica e ao acompanhamento multidisciplinar, é capaz de mitigar esse risco.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, A. W.; GOLAN, D.E. **Farmacologia da hemostasia e Trombose**. Princípios da Farmacologia: A base Fisiopatológica da Farmacologia. 3º ed. Guanabara Koogan LTDA. P. 933. 2014. e-PUB;

BANNOW, B. S. *et al.* **Factor VIII: long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis**. Blood Reviews, [s.l.], v. 35, p. 43-50, May 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.03.002>;

BATTEN, L. *et al.* **Molecular Mechanisms Linking Diabetes with Increased Risk of Thrombosis**. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 24, p. 17465, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms242417465>;

BATTEN, L.; SATHYAPALAN, T.; PALMER, T. M. **Molecular Mechanisms Linking Diabetes with Increased Risk of Thrombosis**. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 24, p. 17465, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms242417465>;

BRANDES, R. P. **Endothelial dysfunction and hypertension**. Hypertension, v. 64, n. 5, p. 924-928, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575>;

Brasil. VIGITEL Brasil 2013: **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde; 2013.

BROZE, G. J., Jr; GIRARD, T. J. **Tissue factor pathway inhibitor: structure-function**. Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), v. 17, n. 1, p. 262–280, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/3926>;

CHAUDHRY, R., USAMA, S. M., BABIKER, H. M. **Physiology, Coagulation Pathways**. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253>;

DOMINGUETI, C. P. *et al.* **Estresse oxidativo e inflamação no diabetes mellitus: implicações vasculares**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 48, n. 3, p. 202-212, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/469af999-025b-4593-9150-b1e25992cc97>;

ELKATTAWY, S. *et al.* **Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism**. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, v. 10, p. 232-240, 2022 Disponível em: <https://doi.org/10.1177/23247096211058486>;

ESTRATÉGIA MED. **Resumo de fibrinogênio: conceito, função e mais**. [S.l.], 2026. Disponível em: <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/exames/resumo-de-fibrinogenio-conceito-funcao-e-mais>;

FREISINGER, Tina. **3 reasons why you should cultivate endothelial cells under flow**. Ibidi GmbH, 2023. Disponível em: <https://ibidi.com/content/854-3-reasons-why-you-should-cultivate-endothelial-cells-under-flow>;

GARCIA, R. *et al.* **Prothrombotic State and Vascular Damage in Angiotensin II-Induced Hypertension**. International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 3, p. 1046, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/omcl/2670738>;

GENTIL, J. P.; GIACOMAZZI, P. **Trombose venosa cerebral, uma condição subdiagnosticada – relato de caso**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, p. S616-S617, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1034>;

COSTA, G. K. *et al.* **Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos acompanhados na atenção primária à saúde**. Rev Bras Med Fam Comunidade. Rio de Janeiro, 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.5712/rbmfc19\(46\)3893](https://doi.org/10.5712/rbmfc19(46)3893);

LI, X. *et al.* **Effects of Hyperglycemia and Diabetes *mellitus* on Coagulation and Hemostasis.** Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 11, p. 2419, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>;

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J.; CERVELLIN, G. **Hypertension and thrombosis: a review.** Current Pharmaceutical Design, v. 20, n. 38, p. 6030-6035, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140417113111>;

LIU, Y. *et al.* **The Association of Prothrombin Gene G20210A Mutation with the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Annals of vascular surgery*, 110 (Pt B), 295–305, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.06.044>;

LIU, Y. *et al.* **Efeitos Terapêuticos da Tripla Antiagregação Plaquetária em Pacientes Femininas Idosas com Diabetes e Infarto Agudo do Miocárdio.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 2, p. 229-235, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190442>;

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. [s.d.];

MATEUS, B. C. F.; BARBOSA, A.C. **Prevalência de complicações vasculares verificadas em pacientes com diabetes tipo 2 e os fatores associados.** Revista Eletrônica Interdisciplinar, v. 17, n. 1, 2025. Disponível em: <http://revista.sear.com.br/rei/article/view/685/631>;

MORRISSEY, J. H. *et al.* **Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface.** Thrombosis Research, v. 129, supl. 2, p. S8–S10, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.019>;

PARK, S.; PARK, J. K. **Back to basics: the coagulation pathway.** Blood Research, v. 59, n. 1, p. 35, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s44313-024-00040-8>;

RACHED, F. H. *et al.* **Bases fisiopatológicas da aterosclerose.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 34, n. 4, p. 380-389, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.29381/0103-8559/20243404380-9>;

SANJULIANI, A. F. **Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica.** Revista da SOCERJ, v. 15, n. 4, p. 227-234, 2002. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2002_04/a2002_v15_n04_art02.pdf;

SANTANA, M. C. S. *et al.* **Incidência de internações por Embolia e Trombose Arteriais: Avaliação dos fatores de risco e impactos clínicos.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 11, p. 81-91, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p81-91>

SENST, B. *et al.* **Hypercoagulability**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538251/>;

SINGH, S. *et al.* **Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A**. Scientific Reports, v. 9, p. 11324, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47815-z>;

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. 5, p. 387-392, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/v4WXNJzBKMxKYcpYbBfc4vG/>;

SOARES, A. L. *et al.* **Avaliação da anticoagulação natural em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 89-95, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000200003>;

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/diretrizes>;

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023-2024**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://diabetes.org.br/diretrizes/>;

SREEJITH, N. **Coagulation Cascade**. Teach me physiology, 2023. Disponível em: <https://teachmephysiology.com/immune-system/haematology/coagulation/>;

STELA, M. V. L.; CHAVES, M. A. F.; BARROS, M. F. **Trombofilia genética em paciente com múltiplos episódios de trombose venosa profunda e comorbidades: relato de caso**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, p. S617, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1036>;

TAKEDA, Y. *et al.* **Endothelial Dysfunction in Diabetes**. Biomedicines, v. 8, n. 8, p. 182, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070182>;

TELES, C. P. S. *et al.* **Hipertensão: um estado pró-trombótico**. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 14, n. 4, p. 245-251, 2007. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/08-trombotico.pdf>;

VAN HINSBERGH, V. W. M. **Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation**. Best Practice & Research Clinical Haematology, v. 24, n. 2, p. 157-167, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3233666/>;

VAUGHAN, D.E. **PAI-1 and atherothrombosis**. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Volume 3, Issue 8, p1879-1883. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x;

VINIK, A. I. *et al.* **Platelet dysfunction in type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, v. 24, n. 8, p. 1476-1485, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>;

ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia.** 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. E-book. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br>;

ZHU, J. *et al.* **Advanced Glycation End Products and Health: A Systematic Review.** *Annals of Biomedical Engineering* **52**, 3145–3156, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10439-024-03499-9>.