

CAPÍTULO 8

O PAPEL DA FIBRINA NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS E SEUS IMPACTOS NA REGENERAÇÃO TECIDUAL DE PACIENTES COM DIABETES TIPO 2



<https://doi.org/10.22533/at.ed.658152520058>

Data de aceite: 09/06/2025

Ruth Hellen Querino Rocha

Discente: Graduanda em Biomedicina,
Faculdade UniProjeção

Felipe Monteiro Lima

Biomedicina pela Faculdade Anhanguera
Brasília (2021). Especialista em
Docência do Ensino Superior, Educação
ambiental e Saneamento Básico, Saúde
e segurança do trabalho, e hematologia e
Imunohematologia, Hemoterapia e Banco
de sangue; Mestrando em Reprodução
Humana Assistida pela Universidade
Iberoamericana de Santander - Espanha,
e cursando Bacharel em Farmácia
(2026). CEO e Biomédico Ambientalista
na Oliveira&Lima Engenharia e Meio
Ambiente.

elemento fundamental no processo de cicatrização. A disfunção na fibrina resulta em coágulos mais densos e resistentes à fibrinólise, dificultando a formação de uma matriz adequada para a proliferação celular e angiogênese, essenciais para uma cicatrização eficiente. A resposta inflamatória excessiva, marcada pela predominância de macrófagos M1 e níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, também contribui para o retardado cicatricial, promovendo um ambiente propício às feridas crônicas. Além disso, a disfunção no sistema fibrinolítico e na regulação de proteínas anticoagulantes agrava esse quadro, dificultando a resolução dos coágulos e a reparação tecidual. Para tanto, procedeu-se a uma revisão bibliográfica narrativa com base em artigos científicos publicados entre 1998 e 2025, coletados em bases como SciELO, PubMed, Science Direct, entre outras. Entender essas alterações é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem à restauração do equilíbrio hemostático, promovendo a regeneração adequada do tecido em pacientes com diabetes tipo 2.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes tipo 2. Fibrina. Cicatrização. Feridas crônicas. Regeneração tecidual.

RESUMO: O diabetes mellitus tipo 2 é uma condição metabólica crônica de alta prevalência mundial, associada a várias complicações, especialmente feridas crônicas de difícil cicatrização, como úlceras do pé diabético. Essa enfermidade promove alterações na integridade endotelial, desregula os mecanismos hemostáticos e inflamatórios, além de interferir na produção, estrutura e função da fibrina,

THE ROLE OF FIBRIN IN THE WOUND HEALING PROCESS AND ITS IMPACTS ON TISSUE REGENERATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

ABSTRACT: Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder with high global prevalence, often associated with complications such as chronic non-healing wounds, particularly diabetic foot ulcers. This condition compromises endothelial integrity, disrupts hemostatic and inflammatory mechanisms, and interferes with the production, structure, and function of fibrin key element in the wound healing process. Altered fibrin formation leads to denser clots that are resistant to fibrinolysis, impairing the development of a suitable matrix for cell proliferation and angiogenesis, both essential for effective tissue repair. Moreover, a persistent pro-inflammatory response, characterized by the predominance of M1 macrophages and elevated levels of inflammatory mediators, further delays wound healing and contributes to the chronicity of lesions. Dysfunction of the fibrinolytic system and impaired regulation of anticoagulant proteins exacerbate the condition by preventing proper clot resolution and tissue regeneration. To this end, a narrative literature review was conducted based on scientific articles published between 1998 and 2025, sourced from databases such as SciELO, PubMed, Science Direct, among others. Understanding these pathophysiological alterations is critical for developing therapeutic strategies aimed at restoring hemostatic balance and promoting efficient tissue repair in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS: Type 2 diabetes. Fibrin. Wound healing. Chronic wounds. Tissue regeneration.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica de múltiplas causas que impacta milhões de indivíduos globalmente. Está fortemente ligado à resistência à insulina, à hiperglicemia persistente e a várias complicações micro e macrovasculares. Entre as complicações, as lesões crônicas se sobressaem devido às dificuldades no processo de cura, elevando consideravelmente os perigos de infecção, amputações e morbidade geral (Pires et al., 2024; Casarin et al., 2022).

O processo de cicatrização é uma atividade biológica complexa e coordenada, que se baseia no equilíbrio entre diversos fatores celulares, moleculares e estruturais. A estrutura se divide em quatro etapas principais: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. A fibrina, resultante do processo de coagulação, tem um papel crucial em várias fases, não só na hemostasia inicial, mas também como uma estrutura provisória que guia a migração celular, a angiogênese e a regeneração do tecido (Heher et al., 2017).

No entanto, em pacientes com diabetes tipo 2, esse processo é fortemente prejudicado. A hiperglicemia persistente, o estresse oxidativo, a inflamação generalizada e a disfunção endotelial causam mudanças estruturais na fibrina, tornando-a mais densa, menos permeável e mais resistente à fibrinólise, o que interfere no curso normal do processo de cicatrização (Hoppenbrouwers et al., 2017; Yan et al., 2024). Essas alterações auxiliam

na preservação de lesões crônicas, particularmente nas extremidades, e estão diretamente associadas à falha no reparo do tecido.

Portanto, entender os impactos metabólicos e inflamatórios do DM2 na estrutura e função da fibrina é crucial para ampliar a compreensão sobre a fisiopatologia da cicatrização comprometida neste grupo de pacientes. Essa compreensão também pode oferecer fundamento científico para a criação de futuras estratégias terapêuticas que tenham a fibrina como foco principal no processo de regeneração de tecidos.

DIABETES

Diabetes mellitus (DM) e alterações glicêmicas são distúrbios comuns entre adultos e estão diretamente relacionados com maior mortalidade por doença cardíaco e cerebrovascular, bem como com complicações microvasculares (retinopatia e neuropatia) (Gross et al., 2002). É importante detectar essas condições o mais cedo possível e, de preferência, com métodos sensíveis e precisos, uma vez que intervenções no estilo de vida e o controle da glicose no sangue podem retardar a progressão da hiperglicemia para diabetes e suas complicações (Gross et al., 2002).

DM é uma doença crônica e não contagiosa que alcançou status epidêmico mundialmente, pois não possui cura definitiva (Casarin et al., 2022). Esta doença se deve a variações no metabolismo de vários nutrientes e na fabricação ou no funcionamento da insulina, com a hiperglicemia como condição final (Gross et al., 2002). O aumento dos níveis de glicose no sangue estimula o pâncreas a produzir mais insulina para manter a homeostase, mas essa sobrecarga pode levar à deterioração das células β pancreáticas, resultando na perda da capacidade funcional do pâncreas e eventualmente causar falta de produção de insulina, o que significa a necessidade de injeção de insulina exógena ou medicamentos que aumentem a sensibilidade do corpo a este hormônio (Casarin et al., 2022).

A doença é silenciosa e de difícil diagnóstico precoce, assim contribuindo para a perpetuação de hábitos alimentares inadequados e comportamentos prejudiciais à saúde. Os portadores de diabetes podem ter sua expectativa de vida reduzida em 15 anos ou mais, sendo a maioria dos óbitos decorrente de complicações cardiovasculares (Casarin et al., 2022). Se manifesta principalmente nos tipos 1 e 2, sendo o tipo 2 o mais prevalente, representando cerca de 90 a 95% dos casos (Pires et al., 2024). Está intimamente relacionado à inatividade, sobrepeso/obesidade, abuso de açúcar e gordura, e à falta de exercícios, o que potencializa a ocorrência de outras patologias, como retinopatia e nefropatia. O tipo 1 aparece mais comumente em crianças com mais de seis anos e em adolescentes do que o tipo 2, que ocorre mais em adultos com idades entre 30 e 69 anos (Casarin et al., 2022).

A ausência de tratamento adequado para o DM pode comprometer a coagulação sanguínea e dificultar a cicatrização de feridas, o que poderia levar à perda de membros em casos mais graves. Além dos comprometimentos metabólicos, diabéticos são mais propensos a complicações vasculares, neurológicas e infecciosas (Casarin et al., 2022). Fatores locais e sistêmicos, como idade, estresse, uso de medicamentos, nutrição inadequada e infecções, podem interromper a cicatrização (Gois et al., 2021). O diabetes, em particular, serve como uma das etiologias mais significativas de feridas crônicas pois afeta múltiplos sistemas do organismo. A falta de informações, atraso no diagnóstico, má nutrição e negligência nos cuidados aumentam muito as chances desses ferimentos, ainda mais em indivíduos que tiverem mais de 60 anos (Gois et al., 2021).

Diabetes tipo 1

O diabetes tipo 1 é causado por um ataque autoimune às células beta (β) do pâncreas, levando a uma falta ou ausência de secreção de insulina. Como consequência, a glicose permanece circulante na corrente sanguínea em vez de ser adequadamente utilizada como fonte energética. Este subtipo do diabetes corresponde a aproximadamente 5% a 10% dos casos e exige tratamento contínuo com insulina, além de suporte medicamentoso, controle alimentar e planos estruturados de atividade física com o objetivo de reduzir os níveis glicêmicos (Casarin et al., 2022).

Descrito como a forma mais agressiva da doença, o diabetes tipo 1 se caracteriza por uma perda significativa de peso corporal e destruição autoimune das células β das ilhotas de Langerhans. Nesse mecanismo, o corpo, então, produz anticorpos contra a insulina, contra a descarboxilase do ácido glutâmico e contra a tirosina fosfatase, o que impede a entrada da glicose nas células e elevando o nível do açúcar no sangue (Casarin et al., 2022). É o distúrbio endócrino-metabólico crônico mais comum na infância, presente em qualquer idade, mas ocorrendo mais frequentemente em crianças em idade escolar ou adolescentes, e geralmente antes dos 30 anos (Silveira et al., 2001).

Diabetes tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma mais comum da doença, frequentemente associado a fatores como estilo de vida, sedentarismo, alimentação inadequada e predisposição genética. Mesmo que ataque principalmente pessoas com mais de 30 anos, pode aparecer em qualquer idade, e obesidade e resistência à insulina desempenham papéis cada vez mais importantes nesse quadro (Casarin et al., 2022). O controle da doença pode ser alcançado por meio de mudanças nos hábitos alimentares e prática de atividades físicas, mas, em alguns casos, requer insulina ou outros medicamentos para o controle da glicose (Lyra et al., 2006).

O DM2, como uma doença metabólica multifatorial complexa, tem impacto global e compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes, podendo reduzir sua expectativa de vida. Além disso, diabéticos também estão em maior risco de eventos trombóticos severos de origem aterosclerótica, infecções que induzem trombos e êmbolos de colesterol de placas ateromatosas. Tais complicações podem levar a sinais de cianose, dor severa e mudança arroxeada na cor da parte afetada. A identificação do nível de obstrução por meio da avaliação dos pulsos e outros exames diagnósticos é essencial na avaliação da natureza da intervenção cirúrgica e da gravidade das possíveis amputações (Grossi et al., 1998).

TIPOS DE FERIDAS RELACIONADO AO DIABETES

Necrobiose Lipoídica

É doença crônica, com morfologia característica de lesão, associada ao DM em dois terços dos casos e possivelmente induzida por vasculite mediada por imunocomplexo. É relativamente rara em populações melanodérmicas e asiáticas e é mais comumente relatada entre 30 e 40 anos de idade, usualmente no sexo feminino (Minelli et al., 2003). Esta é a condição cutânea mais grave comumente ligada ao diabetes. As pernas são o ponto mais frequente de Necrobiose Lipoídica, contudo, há relatos de casos envolvendo outras regiões, como abdômen, membros superiores e couro cabeludo (Kota et al., 2012).

Neuropatia

A neuropatia periférica diabética, ou polineuropatia sensório-motora distal simétrica, é a complicação a longo prazo mais comum e possivelmente mais complexa do diabetes. Em pacientes com diabetes mellitus tipo II, está presente em 8 a 12% dos pacientes quando o diabetes é diagnosticado, mas aumenta após 20 a 25 anos para 50 a 60% dos pacientes com diabetes. Essa condição tem um impacto considerável no sistema nervoso autônomo, resultando em disfunções em vários órgãos e sistemas do corpo humano (Grossi, Sonia 1998).

A neuropatia periférica em pacientes diabéticos, frequentemente se manifesta através de hipotensão postural, taquicardia sinusal, infarto agudo do miocárdio sem dor ou com apresentação atípica, gastroparesia, enteropatia, disfunção neurogênica da bexiga, problemas sexuais, perda de visão, resposta adrenérgica reduzida ou ausente em situações de hipoglicemia e diminuição da sudorese nos membros inferiores, acompanhada por hiperidrose compensatória na parte superior do corpo e tronco. Entre essas manifestações, a anidrose nos membros inferiores, que resulta da inatividade das glândulas sudoríparas, é um fator de risco significativo, pois provoca o ressecamento e o afinamento da pele, aumentando a vulnerabilidade a lesões. Essas feridas podem ser causadas por traumas que, devido à diminuição da sensibilidade à dor, muitas vezes não são percebidos pelo paciente (Grossi, Sonia 1998).

Doença vascular periférica

A doença vascular periférica, que está fortemente ligada aos processos ulcerativos, é quatro vezes mais frequente em diabéticos e surge em idade precoce em ambos os sexos. É mais severa pois está diretamente relacionada ao inadequado controle glicêmico, duração da doença, idade avançada, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e obesidade central. As úlceras venosas crônicas são as mais frequentes e mais de 70% não cicatrizando apesar de terapia tópica e compressão apropriadas, levando à recorrência. Úlceras arteriais, por outro lado, são a principal causa de amputação (Grossi, Sonia 1998).

A doença vascular periférica resulta principalmente da formação de aterosclerose macromuscular, prevalente entre os diabéticos porque o metabolismo lipídico é depreciado pelo status diabético — sobretudo quando mal controlado (Grossi, Sonia, 1998). Além disso, a hiperinsulinemia, frequentemente observada em diabéticos tipo II obesos, tem sido reconhecida como um fator associado ao aumento do risco aterogênico (Grossi, Sonia, 1998). Uma parcela significativa desses pacientes apresenta atherosclerose vascular generalizada, o que contribui para a alta incidência de eventos cardíacos e cerebrovasculares fatais (Majid et al., 2021).

REGENERAÇÃO TECIDUAL

A cicatrização é um processo de reparação no qual um conjunto de eventos bioquímicos complexos ocorre no tecido ferido; seja ocasionado por uma lesão necrótica ou traumática. Este processo progride em estágios sobrepostos: hemostasia, inflamação (controle de infecção), formação de tecido de granulação e remodelação. A fase de hemostasia tem início imediatamente após a lesão e depende da atividade plaquetária e da cascata de coagulação. A liberação do conteúdo dos vasos sanguíneos rompidos produz substâncias vasoativas que causam vasoconstrição local imediata, para reduzir a perda de sangue (Casarin et al., 2022).

As plaquetas se agregam e iniciam a coagulação, tamponando para limitar o sangramento e fornecer uma barreira contra agentes externos. Além disso, plaquetas ativadas secretam grânulos com citocinas, hormônios e quimiocinas que causam a migração de células inflamatórias para o local da lesão. Os capilares se tornam ingurgitados e se abrem para permitir a passagem de leucócitos, células vermelhas e proteínas plasmáticas. A fibrina polimerizada, em conjunto, forma uma matriz provisória, permitindo a migração das células e a liberação sustentada de citocinas e fatores de crescimento nas fases subsequentes (Casarin et al., 2022).

Neutrófilos, macrófagos e linfócitos são recrutados na fase inflamatória. As primeiras células a aparecerem no local são os neutrófilos (após 24 horas), e sua apoptose é seguida pela presença de macrófagos, que estão presentes na lesão até o final dessa fase e são considerados as células-chave nesse processo inflamatório. Qualquer desequilíbrio nessa

fase do processo, por inibição ou prolongamento, pode danificar o processo de reparo tecidual, gerando, desta forma, lesões crônicas, cicatrização deficiente ou excesso na formação de cicatrizes (Casarin et al., 2022).

Em seguida, o tecido de granulação se forma, consistindo em angiogênese, proliferação de fibroblastos, bem como depósito de matriz extracelular. Este tecido começa a se formar aproximadamente no quarto dia após a lesão. Uma vez que a perfusão sanguínea normal e a oxigenação são restabelecidas, a epitelização ocorre e fecha a superfície da pele da ferida. Esta fase pode incluir brotação capilar, migração e proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno imaturo (tipo III), necessária para preencher as lacunas causadas pelos tecidos desvitalizados, que foram excisados da lesão. O tecido de granulação com fibronectina e colágeno aumentados é uma estrutura provisória requerida para o reparo tecidual e particularmente na cicatrização de segunda intenção (Casarin et al., 2022).

A remodelação (composta por uma série de sub-processos) é a última etapa deste processo e pode ocorrer ao longo de meses. A matriz extracelular é remodelada durante esta fase com um número reduzido de células e um aumento na síntese de colágeno maduro, o que intensifica a resistência do tecido jovem. O depósito de colágeno, a apoptose, os fibroblastos e as células endoteliais programam a formação do tecido cicatricial definitivo, reduzindo o tamanho da cicatriz e fortalecendo a capacidade de resistência da pele regenerada (Casarin et al., 2022).

FIBRINA

A partir do momento em que uma ferida surge em um organismo, ocorre um conjunto de reações celulares e bioquímicas direcionadas a reparar o tecido afetado. Esse procedimento de cicatrização é muito mais lento em diabéticos (Lima et al., 2013). Feridas associadas ao diabetes possuem características únicas por exibirem hipoxia, angiogênese prejudicada, inflamação crônica e matriz extracelular anormal, que resultam em uma cicatrização lenta. Lesões associadas ao diabetes, ao contrário da cicatrização normal, apresentam um estágio de inflamação prolongado com abundância de macrófagos. Nesses casos, a polarização de macrófagos M1 (pró-inflamatórios) é negligentemente regulada e mantida em alto nível, enquanto em feridas normais, os macrófagos diferenciam-se em macrófagos M2 (pró-cicatrização) aproximadamente 3 dias após a lesão traumática (Yan et al., 2024).

Além da predominância de macrófagos do tipo M1, o microambiente inflamatório característico do diabetes estimula a mielopoiése nas células-tronco hematopoieticas, resultando em níveis elevados de monócitos Ly6CHi circulantes. Esses monócitos migram para o leito da ferida e se diferenciam em macrófagos com perfil funcional semelhante ao dos M1, com elevada produção de interleucina-1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Esses mediadores inflamatórios inibem a migração dos queratinócitos e comprometem diretamente a progressão do processo cicatricial (Yan et al., 2024).

Feridas diabéticas ocorrem quando estímulos sustentados ou fatores patogênicos interferem na cicatrização e progridem para feridas crônicas, que são de difícil cicatrização (Yan et al., 2024). Lesão crônica refere-se à lesão que não segue devidamente as fases normais de reparo tecidual dentro do prazo, como se vê em feridas agudas. Em indivíduos com diabetes tipo 2, tais feridas geralmente não progridem ao longo da trajetória de cicatrização e permanecem estagnadas, geralmente devido a comprometimentos imunológicos, hipóxia tecidual e desordem da matriz extracelular (Heher et al., 2017).

A fibrina exerce um papel fundamental não apenas na hemostasia, mas também como matriz estrutural provisória, promovendo a adesão e a migração celular. Atualmente, é aplicada em terapêuticas modernas, como selantes e scaffolds bioativos voltados à regeneração tecidual (Heher et al., 2017). Um dos eventos iniciais no processo de cicatrização de feridas é a formação do coágulo de fibrina. Esta se origina a partir do fibrinogênio, uma proteína plasmática solúvel de aproximadamente 340 kDa, sintetizada no fígado e presente no sangue em concentrações em torno de 2 mg/ml. O fibrinogênio é composto por seis cadeias polipeptídicas ligadas por pontes dissulfeto: duas cadeias Aα, duas Bβ e duas γ. A fibrina corresponde ao produto final da cascata de coagulação, sendo formada pela clivagem dos fibrinopeptídeos A e B do fibrinogênio, catalisada pela trombina (Hoppenbrouwes et al., 2017).

A fibrina, um hidrogel natural, é o produto final da coagulação sanguínea fisiológica e é vital na cicatrização de feridas (Heher et al., 2017). Sua principal ação é a cessão do sangramento. Além disso, a matriz de fibrina promove o recrutamento, secreção, adesão e proliferação de outras células-chave no processo de cicatrização, incluindo células inflamatórias, fibroblastos e células endoteliais (Hoppenbrouwes et al., 2017). Suas características inerentes permitem não apenas a modulação de comportamentos celulares para promover a cicatrização de feridas, mas também podem ser direcionadas para servir como um veículo de liberação sustentada para biomoléculas terapêuticas, células e vetores de genes (Heher et al., 2017).

A fibrina está envolvida na cicatrização de feridas através de funções duplas em hemostasia e homeostase. Um coágulo sanguíneo estabilizado envolve a ligação cruzada da integrina plaquetária αIIbβ3 à fibrina (Heher et al., 2017). Esta cascata é uma interação complexa entre proteases plasmáticas e os cofatores associados a elas, levando à geração da trombina, que, através da proteólise, converte fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel (Franco, Rendrik 2001). Em condições fisiológicas, a cicatrização apresenta sinais evidentes de progressão entre duas a quatro semanas. No entanto, feridas crônicas ou comprometidas não seguem essa sequência, frequentemente estagnando em uma das fases da cicatrização e sem revolução clínica dentro desse mesmo intervalo de tempo. As

úlceras diabéticas é um exemplo clássico de ferida crônica, associada ao diabetes mellitus tipo 2 (Yadu et al., 2024).

COAGULAÇÃO

A manutenção da homeostasia envolve três etapas principais: vasoconstricção, formação de um tampão plaquetário e o processo de coagulação. A primeira etapa, a vasoconstricção, ocorre por meio da contração dos vasos sanguíneos com o objetivo de reduzir o fluxo e a pressão local, sendo induzida por moléculas parácrinas liberadas pelas células endoteliais. A segunda etapa consiste na formação de um tampão plaquetário, processo em que as plaquetas se aderem à parede vascular lesionada, são ativadas e liberam citocinas que recrutam outras plaquetas, além de potencializarem a vasoconstricção local.

A terceira etapa é caracterizada pela formação do coágulo, mediada pela fibrina. Esta é produzida a partir de uma cascata de reações enzimáticas envolvendo diversos fatores de coagulação numerados (Carvalho et al., 2021). A coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de zimógenos por proteases plasmáticas, culminando na geração de trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina. O sistema de coagulação é classificado em duas vias: a extrínseca, que envolve componentes do sangue e elementos externos ao espaço intravascular; e a intrínseca, ativada por fatores presentes no interior do vaso sanguíneo. Ambas convergem na ativação do fator X, etapa conhecida como “via final comum” (Franco, Rendrik, 2001).

No sistema intrínseco da coagulação, a reação inicial consiste na ativação do fator XII, que passa de sua forma inativa para a forma ativa (XIIa). Esse processo é catalisado por cininogênio de alto peso molecular e calicreína, podendo ser desencadeado *in vitro* pela exposição do sangue a superfícies carregadas negativamente, como o vidro, ou *in vivo* pela presença de fibras de colágeno subendotelial. O fator XIIa, por sua vez, ativa o fator XI, que, uma vez ativado, promove a ativação do fator IX. O fator IXa associa-se ao fator VIIIa — ativado após sua dissociação do fator de von Willebrand — formando um complexo que, em conjunto com fosfolipídeos de membranas plaquetárias e íons cálcio (Ca^{2+}), ativa o fator X.

Paralelamente, a via extrínseca é iniciada pela liberação da tromboplastina tecidual, uma complexa mistura de proteínas e fosfolipídeos que ativa o fator VII. O complexo formado entre a tromboplastina tecidual e o fator VIIa também contribui para a ativação dos fatores IX e X. Na presença de fosfolipídeos, Ca^{2+} e do cofator fator V, o fator X ativado catalisa a conversão da protrombina em trombina. A via extrínseca é regulada por um inibidor específico do fator tecidual, que atua formando um complexo quaternário com a tromboplastina, o fator VIIa e o fator Xa, promovendo o controle da coagulação excessiva (Casarin et al., 2022).

O diabetes tipo 2 está associado a um aumento nas chances de complicações microvasculares e macrovasculares. A integridade vascular desempenha um papel crítico na manutenção do equilíbrio hemostático, com base na anticoagulação natural. O mau funcionamento deste sistema favorece o desenvolvimento de trombos (Soares et al., 2006). O inibidor de coagulação sanguínea, Antitrombina (AT) inativa o excesso de Trombina e inibe a formação de Fibrina. AT depende de seu cofator, heparina, para atuar. Os vasos sanguíneos contêm substâncias semelhantes a heparina, incluindo sulfato de heparan e sulfato de dermatan (Soares et al., 2006).

O endotélio consiste em uma monocamada de células, que cobre o interior dos vasos sanguíneos, servindo como uma barreira entre o sangue e a parede do vaso. Um endotélio equilibrado assegura o fluxo sanguíneo bloqueando a agregação plaquetária, tendo efeito anticoagulante e ativando o sistema fibrinolítico natural (Soares et al., 2010). Uma abordagem para estimar a integridade dos vasos é quantificar a trombomodulina (TM) plasmática, uma proteína de membrana. O aumento da concentração plasmática de TM pode refletir dano endotelial e, indiretamente, uma redução da eficiência do sistema anticoagulante mediado pela proteína C (PC). Tanto o aumento de TM solúvel quanto seu complexo com sEPCR estão associados à presença de diabetes tipo 2 (Soares et al., 2010).

A proteína C (PC) é uma glicoproteína de 62 kDa, dependente da vitamina K, classificada como um zimógeno circulante. Para exercer sua função anticoagulante, a proteína C precisa ser convertida em sua forma ativa (PCa). A trombina, cuja principal afinidade é com o fibrinogênio, altera sua especificidade quando se associa à trombomodulina (TM), passando então a catalisar a ativação da PC na presença de íons cálcio (Ca^{2+}). Para que esse processo ocorra de forma eficiente, a proteína C deve se ligar previamente ao seu receptor específico de membrana, conhecido como receptor endotelial de proteína C (EPCR). Uma vez ativada, a PCa atua inativando os cofatores Va e VIIIa, contribuindo para a regulação negativa da cascata de coagulação (Soares et al., 2006).

Dessa forma, comprehende-se que o processo de coagulação envolve vias complexas e bem reguladas que culminam na formação de um coágulo de fibrina, essencial para a hemostasia e o início da cicatrização. No entanto, em pacientes com diabetes tipo 2, alterações na integridade endotelial, nos mecanismos de anticoagulação natural e na resposta inflamatória promovem um desequilíbrio hemostático. Esse ambiente favorece a formação de coágulos mais densos e resistentes à fibrinólise, contribuindo para o retardar cicatricial e para o surgimento de feridas crônicas. Assim, a compreensão dessas alterações é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem restabelecer o equilíbrio entre coagulação e regeneração tecidual em indivíduos diabéticos.

CONCLUSÃO

A fibrina desempenha um papel crucial na cicatrização, funcionando como uma estrutura temporária que promove a migração celular, o crescimento de fibroblastos e a formação de vasos sanguíneos. Em circunstâncias fisiológicas, sua produção é rigorosamente regulada, possibilitando uma reorganização tecidual eficaz e estruturada. Contudo, em indivíduos com diabetes do tipo 2, esse equilíbrio é comprometido por diversas influências metabólicas e inflamatórias.

A hiperglicemia persistente, um traço do diabetes tipo 2, pode impactar de forma indireta a cadeia de coagulação, ao estimular o estresse oxidativo, a inflamação sistêmica e a disfunção endotelial. Estes elementos favorecem o desenvolvimento de uma rede de fibrina com ligações cruzadas mais intensas e menor permeabilidade, o que tem sido ligado à diminuição da eficácia fibrinolítica. Esse desbalanceamento reflete uma falha na regulação da resposta inflamatória, e não apenas uma disfunção isolada de um único componente.

Além disso, a disfunção endotelial no diabetes tipo 2 impacta não somente os mecanismos de hemostasia, mas também os fibrinolíticos e anticoagulantes. Alterações nos níveis de proteínas como antitrombina e trombomodulina impactam diretamente a integridade dos vasos sanguíneos, facilitando a formação de microtrombos e diminuindo a perfusão do tecido, o que intensifica a hipoxia local e o retardo cicatricial.

Ao entender a importância crucial da fibrina na sequência de eventos cicatriciais, podem ser formuladas novas abordagens terapêuticas, não apenas focadas no controle do açúcar no sangue, mas também com o objetivo de modular a resposta inflamatória e a atividade fibrinolítica. Métodos como a aplicação de biomateriais fibrosos, terapias celulares e mudanças alimentares podem ser promissores na recuperação da integridade da pele.

Assim, além do enfoque convencional no controle metabólico, é essencial expandir a perspectiva terapêutica para incorporar elementos moleculares e estruturais diretamente ligados ao processo de cicatrização. Esta alteração de paradigma pode levar a progressos notáveis no tratamento de lesões de difícil cicatrização em pacientes com diabetes tipo 2, auxiliando na elevação da qualidade de vida e na diminuição de complicações.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO**, M. G. F. et al. O uso de PRF e PRP em feridas resultantes do pé diabético / The use of PRF and PRP in wounds resulting from the diabetic foot. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 4, n. 4, p. 17444-17454, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-237>.
- CASARIN**, D. E. et al. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção / Diabetes mellitus: causes, treatment and prevention. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 10062-10075, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n2-107>.
- FRANCO**, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto)*, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p229-237>.
- GROSS**, J. L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>.
- GROSSI**, S. A. A. Prevenção de úlceras nos membros inferiores em pacientes com diabetes mellitus. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 377-385, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0080-62341998000400011>.
- HEHER**, P. et al. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [S.I.], v. 129, p. 134-147, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.12.007>.
- HOPPENBROUWERS**, T. et al. Fibrin improves skin wound perfusion in a diabetic rat model. *Thrombosis Research*, [S.I.], v. 151, p. 36-40, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.002>.
- HOPPENBROUWERS**, T. et al. Fibrin improves skin wound perfusion in a diabetic rat model. *Thrombosis Research*, [S.I.], v. 151, p. 36-40, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.002>.
- KHAN**, A. M. et al. Risk Factors of Peripheral Vascular Disease in Diabetes Mellitus in Abbottabad, Pakistan: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, [S.I.], v. 13, n. 8, p. e17556, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.17556>.
- KOTA**, S. K. et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A case-based review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, [S.I.], v. 16, n. 4, p. 614-620, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.98023>.
- LIMA**, M. H. M.; ARAUJO, E. P. Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea. *Cogitare Enfermagem*, Curitiba, v. 18, n. 1, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5380/ce.v18i1.31323>.
- LYRA**, R. et al. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 239-249, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200010>.
- MINELLI**, L. et al. Diabetes mellitus e afecções cutâneas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 78, n. 6, p. 735-747, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000600010>.
- SILVEIRA**, V. M. F. da et al. Uma amostra de pacientes com diabetes tipo 1 no sul do Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 433-440, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302001000500005>.

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. 67–75, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000200003>.

SOARES, A. L. et al. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 482–488, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000600013>.

YAN, L. et al. Mechanism and application of fibrous proteins in diabetic wound healing: a literature review. Frontiers in Endocrinology, Lausanne, v. 15, 1430543, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1430543>.

YADU, N. et al. Mechanistic insights of diabetic wound: healing process, associated pathways and microRNA-based delivery systems. International Journal of Pharmaceutics, [S.I.], v. 670, 125117, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125117>.