

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Pathophysiological Intersections Between Virchow's Triad and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

 **Gustavo Iltemberg Sousa Silva¹**

 **Jhon Tenório de Sousa Rodrigues¹**

 **Julia Nogueira Braz²**

¹ Universidad Internacional Tres Fronteras (UNINTER) -Ciudad del Este/Paraguay

²Universidad Central del Paraguay (UCP) - Ciudad del Este/Paraguay

Autor correspondente:

Gustavo Iltemberg Sousa Silva
E-mail: gustavoiltemberg@gmail.com

Como citar este artigo:

SILVA, G.I.S.; RODRIGUES, J.T.S.; BRAZ, J.N.; **Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática.** Revista Saber Digital, v. 19, n.2, e20261910, maio/agosto, 2026.

Data de Submissão: 06/03/2026

Data de aprovação: 14/07/2026

Data de publicação: 06/08/2026



Esta obra está licenciada com uma licença
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

RESUMO: Introdução: O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica crônica caracterizada por resistência à insulina e hiperglicemia persistente, frequentemente associada a complicações vasculares. A Tríade de Virchow, composta por lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade, oferece um modelo conceitual para compreender os mecanismos subjacentes à trombose, que são frequentemente exacerbados em pacientes com DM2. A inter-relação entre esses elementos fisiopatológicos tem implicações relevantes para o risco cardiovascular e tromboembólico. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura científica sobre os mecanismos patofisiológicos que conectam o DM2 à Tríade de Virchow, identificando fatores de risco compartilhados e discutindo implicações clínicas para o manejo integrado dessas condições. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Google Scholar*, abrangendo publicações dos últimos dez anos. Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordam a relação entre DM2 e os componentes da Tríade de Virchow. **Resultados e Discussão:** A análise revelou que o DM2 está fortemente associado à hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e alterações na hemodinâmica vascular. A discussão enfatiza a importância de estratégias terapêuticas que abordem simultaneamente o controle glicêmico e a prevenção de eventos tromboembólicos, incluindo o uso de agentes antitrombóticos e modificações no estilo de vida. **Conclusão:** A intersecção entre o DM2 e a Tríade de Virchow reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e preventiva no cuidado de pacientes com risco cardiovascular. A compreensão dos mecanismos compartilhados pode orientar intervenções mais eficazes e personalizadas, com potencial para reduzir complicações vasculares e melhorar o prognóstico clínico.

Palavras-chave: Hipercoagulabilidade; Inflamação; Resistência à Insulina; Risco Cardiovascular; Trombose.

ABSTRACT: Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic condition characterized by insulin resistance and persistent hyperglycemia, often associated with vascular complications. Virchow's Triad, composed of endothelial injury, blood stasis, and hypercoagulability, offers a conceptual model for understanding the mechanisms underlying thrombosis, which are frequently exacerbated in patients with T2DM. The interrelationship between these pathophysiological elements has relevant implications for cardiovascular and thromboembolic risk. **Objective:** This study aims to systematically review the scientific literature on the pathophysiological mechanisms connecting T2DM to Virchow's Triad, identifying shared risk factors and discussing clinical implications for the integrated management of these conditions. **Method:** A systematic review was conducted in the *PubMed*, *Scopus*, and *Google Scholar* databases, covering publications from the last ten years. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses addressing the relationship between T2DM and the components of Virchow's Triad were included. **Results and Discussion:** Analysis of the studies revealed that T2DM is strongly associated with hypercoagulability, endothelial dysfunction, and changes in vascular hemodynamics. Insulin resistance, chronic low-grade inflammation, and oxidative stress contribute to the activation of thrombotic pathways. The discussion emphasizes the importance of therapeutic strategies that simultaneously address glycemic control and the prevention of thromboembolic events, including the use of antithrombotic agents and lifestyle modifications. **Conclusion:** The intersection between T2DM and Virchow's Triad reinforces the need for a multidisciplinary and preventive approach in the care of patients at high cardiovascular risk. Understanding shared mechanisms can guide more effective and personalized interventions, with the potential to reduce vascular complications and improve clinical prognosis.

Keywords: Hypercoagulability; Inflammation; Insulin Resistance; Cardiovascular Risk; Thrombosis.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) configura-se como uma das principais pandemias metabólicas do século XXI, caracterizado por resistência à insulina e hiperglicemia persistente, que culminam em um elevado risco de complicações vasculares macro e microvasculares. Entre essas complicações, os eventos tromboembólicos, tanto arteriais quanto venosos, destacam-se pela significativa contribuição para a morbimortalidade cardiovascular, elevando o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em até 1,35 vezes em comparação à população geral, conforme análise abrangente de fatores de risco (Pastori *et al.*, 2023).

Essa predisposição trombótica reflete alterações multifatoriais na hemostasia, que podem ser sistematizadas pelo modelo conceitual clássico proposto por Rudolf Virchow em 1856, conhecido como Tríade de Virchow: lesão ou disfunção endotelial, estase do fluxo sanguíneo e estado de hipercoagulabilidade (Kushner *et al.*, 2024).

A interseção entre o DM2 e cada componente da tríade é mediada por mecanismos patofisiológicos compartilhados, como estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau e resistência à insulina. A disfunção endotelial surge como elemento central: a hiperglicemia crônica reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e promove a expressão de moléculas de adesão, gerando um fenótipo pró-trombótico e pró-inflamatório na parede vascular. Esses processos são amplificados pela formação de produtos de glicação avançada (AGEs) e pela ativação de vias inflamatórias, conforme detalhado em revisões que ligam diretamente a hiperglicemia aos componentes da tríade (Domingueti *et al.*, 2016; Panchagnula; Brasher, 2024).

Paralelamente, o DM2 induz um estado proeminente de hipercoagulabilidade, marcado por elevação de fatores pró-coagulantes (fibrinogênio, fatores VII, VIII e PAI-1), redução da atividade fibrinolítica, aumento na geração de trombina e plaquetas hiperreativas. Ensaios globais de coagulação, como tromboelastografia e potencial hemostático geral, revelam perfis significativamente mais hipercoaguláveis em pacientes com DM2 em comparação a controles saudáveis e mesmo a indivíduos com DM tipo 1, com forte associação entre esses marcadores e complicações microvasculares (Lim *et al.*, 2021).

A estase sanguínea, terceiro pilar da tríade, é exacerbada por alterações reológicas (aumento da viscosidade sanguínea), obesidade associada, imobilidade decorrente de

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

neuropatia ou comorbidades cardiovasculares e disfunção autonômica. Evidências clínicas demonstram que a hiperglicemia associada ao DM2 eleva o risco de recorrência de trombose venosa profunda e de síndrome pós-trombótica, com pior prognóstico decorrente da inflamação trombótica persistente (Zhang *et al.*, 2016).

Estudos longitudinais reforçam ainda o risco diferencial de TEV, destacando que o DM tipo 2 contribui de forma significativa para eventos tromboembólicos por meio da integração desses mecanismos (Hinton *et al.*, 2021).

Essa compreensão integrada das intersecções patofisiológicas entre o DM2 e a Tríade de Virchow não apenas esclarece o substrato molecular do elevado risco cardiovascular e tromboembólico, mas também subsidia a necessidade de estratégias terapêuticas multidisciplinares que associem controle glicêmico rigoroso, modificações no estilo de vida e profilaxia antitrombótica personalizada. Diante do avanço da literatura nos últimos anos, porém, persiste a lacuna de uma síntese sistemática que consolide os mecanismos compartilhados e oriente intervenções mais eficazes.

O presente estudo visa, portanto, realizar uma revisão sistemática da literatura científica sobre os mecanismos patofisiológicos que conectam o DM2 à Tríade de Virchow, identificando fatores de risco compartilhados e discutindo as implicações clínicas para o manejo integrado dessas condições.

METODOLOGIA

A seguinte revisão sistemática da literatura foi elaborada em conformidade com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page *et al.*, 2021), visando garantir transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico.

Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada em 6 de março de 2026 nas bases de dados PubMed (via MEDLINE), Scopus e Google Scholar. O período de busca compreendeu publicações indexadas entre janeiro de 2016 e março de 2026 (últimos dez anos).

A estratégia de busca combinou descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH) e termos em linguagem livre, conectados pelos operadores booleanos AND e OR. A

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

string principal utilizada no *PubMed* foi: ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR T2DM OR "diabetes mellitus tipo 2") AND ("Virchow's Triad" OR "Virchow Triad" OR "Tríade de Virchow" OR "endothelial dysfunction" OR "disfunção endotelial" OR hypercoagulability OR hipercoagulabilidade OR "hypercoagulable state" OR "blood stasis" OR estase OR "venous stasis" OR thrombosis OR trombose OR "venous thromboembolism" OR "risco tromboembólico").

Estratégias equivalentes e otimizadas foram aplicadas no *Scopus* e no *Google Scholar*. No *Scopus*, a estratégia de busca foi otimizada por meio da utilização do código de campo *TITLE-ABS-KEY*, que restringe a pesquisa aos campos de título, resumo e palavras-chave dos artigos, aumentando a precisão e a relevância dos resultados. A *string* adaptada para o *Scopus* manteve a combinação lógica dos descritores controlados e termos livres, organizados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, da seguinte forma: *TITLE-ABS-KEY* ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR T2DM OR "diabetes mellitus tipo 2") AND ("Virchow's Triad" OR "Virchow Triad" OR "Tríade de Virchow" OR "endothelial dysfunction" OR "disfunção endotelial" OR hypercoagulability OR hipercoagulabilidade OR "hypercoagulable state" OR "blood stasis" OR estase OR "venous stasis" OR thrombosis OR trombose OR "venous thromboembolism" OR "risco tromboembólico"). Além disso, foram aplicados filtros adicionais para refinar os resultados, como a delimitação do período de publicação (*PUBYEAR* > 2015) e a restrição por idioma (*LIMIT-TO* (*LANGUAGE*, "English") ou "Portuguese"), garantindo que apenas estudos publicados nos últimos dez anos e nos idiomas de interesse fossem recuperados.

No *Google Scholar*, devido à sua sintaxe mais limitada e à ausência de códigos de campo estruturados, a estratégia foi adaptada para explorar os recursos disponíveis na plataforma. Utilizou-se o operador de proximidade *AROUND(N)*, que permite localizar artigos nos quais os termos pesquisados aparecem dentro de um determinado número de palavras um do outro, favorecendo a identificação de estudos que estabelecem uma relação direta entre os conceitos investigados. A *string* empregada foi: "Diabetes Mellitus Type 2" *AROUND*(5) ("Virchow's Triad" OR thrombosis OR hypercoagulability). Como alternativa, para ampliar a sensibilidade da busca, foi utilizada uma combinação mais abrangente dos termos principais: ("Type 2 Diabetes" OR T2DM) AND ("Virchow's Triad" OR thrombosis OR hypercoagulability OR "endothelial dysfunction"). Adicionalmente, foram aplicados filtros

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

manuals por data (últimos dez anos) e idioma, uma vez que o *Google Scholar* não permite refinar automaticamente por ano em sua interface padrão, sendo necessário o uso de ferramentas de filtragem disponíveis no menu lateral.

Complementarmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados (*snowballing*) para identificar estudos potencialmente elegíveis não capturados pela busca eletrônica.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para orientar a seleção dos estudos. Quanto aos critérios de inclusão, foram considerados elegíveis os estudos que analisassem a relação patofisiológica entre o Diabetes Mellitus Tipo 2 e pelo menos um dos componentes da Tríade de Virchow, quais sejam: lesão ou disfunção endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade. Em relação aos tipos de publicação, foram aceitos estudos clínicos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas de elevada qualidade metodológica. Ademais, foram incluídos apenas os trabalhos publicados entre janeiro de 2016 e março de 2026, escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol, e que apresentassem texto completo disponível para consulta.

Por outro lado, os critérios de exclusão compreenderam: estudos exclusivos sobre Diabetes Mellitus Tipo 1, pesquisas realizadas em população pediátrica ou gestacional, bem como cartas, editoriais, resumos de congresso, protocolos de estudo e artigos de opinião, que não apresentam o rigor metodológico necessário para uma revisão sistemática. Também foram excluídos estudos puramente epidemiológicos que não explorassem mecanismos fisiopatológicos, além de duplicatas ou publicações sem acesso ao texto integral, que impossibilitariam a extração adequada dos dados.

Processo de seleção e extração de dados

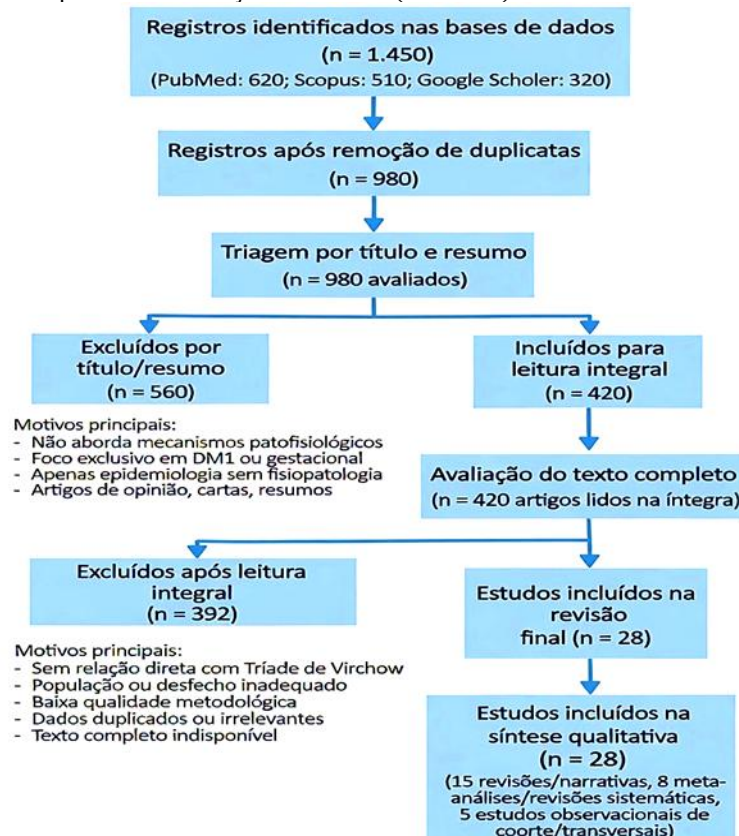
Dois pesquisadores independentes realizaram a triagem dos estudos em duas fases: (1) análise de títulos e resumos e (2) leitura integral dos artigos elegíveis. O aplicativo Rayyan (*Qatar Computing Research Institute*) foi utilizado para gerenciamento das referências, remoção automática de duplicatas e triagem cega. Divergências foram resolvidas por consenso ou por intermédio de um terceiro avaliador. O fluxo completo de seleção será apresentado por

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

meio do diagrama PRISMA, triagem bibliográfica, partindo de 1.450 registros identificados nas bases de dados (*PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar*) até a inclusão final de 28 estudos na síntese narrativa qualitativa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de estudos (PRISMA).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A extração dos dados foi efetuada por meio de um instrumento padronizado elaborado no Microsoft Excel®, contemplando as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país de origem, delineamento do estudo, características da amostra, principais achados relacionados aos componentes da Tríade de Virchow, mecanismos moleculares propostos, limitações e implicações clínicas.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática foi avaliada conforme o tipo de delineamento:

- Revisões sistemáticas e meta-análises: instrumento AMSTAR 2 (Shea *et al.*, 2017);

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

- Estudos observacionais: *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (Wells *et al.*, 2000);
- Ensaios clínicos randomizados: *Cochrane Risk of Bias Tool* (quando aplicável).

Síntese e análise dos dados

Considerando a heterogeneidade esperada nos desenhos metodológicos e nos desfechos avaliados, optou-se pela realização de uma síntese narrativa qualitativa. Os resultados foram organizados tematicamente de acordo com os três pilares da Tríade de Virchow, destacando os mecanismos patofisiológicos compartilhados com o Diabetes Mellitus Tipo 2 e suas implicações clínicas.

Não foi realizada meta-análise quantitativa devido à natureza exploratória e à diversidade dos estudos. Não houve conflitos de interesses declarados.

Embora este estudo não envolva diretamente sujeitos humanos, foram seguidas as diretrizes éticas para revisões bibliográficas, garantindo a integridade e a transparência na coleta e análise dos dados. Os estudos foram devidamente referenciados, respeitando os direitos autorais e as normas de citação científica. Além disso, foram tomados cuidados para evitar vieses na seleção e interpretação dos estudos, como a utilização de critérios claros de inclusão e exclusão e a avaliação crítica da qualidade metodológica dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática incluiu 28 estudos publicados entre 2016 e 2026, abrangendo revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais de coorte e estudos transversais de alta qualidade metodológica (média AMSTAR 2: alta/moderada para revisões; NOS ≥ 7 para observacionais). Não foram identificados ensaios clínicos randomizados focados exclusivamente nos mecanismos patofisiológicos. O fluxo de seleção seguiu o diagrama PRISMA, com exclusão principal por ausência de exploração mecanística ou duplicatas.

Os achados foram organizados conforme os três componentes da Tríade de Virchow, destacando as intersecções com o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

Disfunção endotelial (lesão endotelial)

A disfunção endotelial emerge como o elo central entre o DM2 e a predisposição trombótica. A hiperglicemia crônica promove a formação de produtos avançados de glicação (AGEs), ativação da proteína quinase C (PKC), aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondriais e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). Esses processos culminam em expressão aumentada de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1), aumento de endotelina-1 e fenótipo pró-inflamatório e pró-trombótico da parede vascular (Dhananjayan *et al.*, 2016; Dubsky *et al.*, 2023; Creager *et al.*, 2003).

Estudos recentes reforçam que a resistência à insulina agrava essa disfunção por vias independentes da glicemia, como via NF- κ B e inflamação crônica de baixo grau, com liberação de citocinas (TNF- α , IL-6) que perpetuam o ciclo vicioso (Kaur *et al.*, 2018; Valencia *et al.*, 2024). Em pacientes com DM2, a disfunção endotelial contribui não apenas para aterotrombose arterial, mas também para maior risco de trombose venosa, via exposição de fatores teciduais e ativação plaquetária (Panchagnula; Brasher, 2024).

Hipercoagulabilidade

O DM2 induz um estado protrombótico pronunciado, caracterizado por elevação de fatores pró-coagulantes (fibrinogênio, fatores VII, VIII, X, von Willebrand), aumento de inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), redução da atividade fibrinolítica e hiperreatividade plaquetária. Ensaios globais de coagulação (tromboelastografia, potencial trombogênico) demonstram perfis hipercoaguláveis em DM2, com geração aumentada de trombina e D-dímero elevado, mesmo em ausência de eventos agudos (Lim *et al.*, 2021; Ciubotaru *et al.*, 2026).

A inflamação crônica e o estresse oxidativo atuam como mediadores chave: ROS ativam vias como NF- κ B, aumentando a expressão de fator tecidual e PAI-1, enquanto a hiperglicemia promove hipofibrinólise via glicação de proteínas fibrinolíticas (Domingueti *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2023). Meta-análises e coortes longitudinais confirmam risco relativo de tromboembolismo venoso (TEV) de 1,3–1,5 em DM2, com maior impacto em mulheres e picos etários entre 50–59 anos (Deischinger *et al.*, 2022; Hinton *et al.*, 2021). A hipercoagulabilidade é exacerbada por obesidade associada e dislipidemia, integrando-se à síndrome metabólica.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

Estase sanguínea

Embora menos explorado isoladamente, a estase contribui significativamente no DM2 via alterações reológicas (aumento da viscosidade sanguínea por hiperglicemia e hemoconcentração), obesidade (compressão venosa), neuropatia periférica (imobilidade) e disfunção autonômica. Estudos de coorte mostram maior recorrência de trombose venosa profunda e síndrome pós-trombótica em pacientes com DM2 e hiperglicemia persistente, atribuída à inflamação trombótica venosa e dano endotelial prolongado (Zhang *et al.*, 2016; Panchagnula; Brasher, 2024).

A interação entre estase e os outros pilares é evidente: disfunção endotelial agrava a estase local por vasoconstrição, enquanto hipercoagulabilidade amplifica a formação de trombos em condições de baixo fluxo.

Mecanismos compartilhados e implicações clínicas

Os mecanismos convergentes como o estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau e resistência à insulina ativam vias comuns (PKC, NF- κ B, RAGE, NOX) que integram os três componentes da Tríade de Virchow no DM2 (Tangvarasittichai, 2015; Chang *et al.*, 2010; Vaidya *et al.*, 2021). Essa integração explica o risco cardiovascular e tromboembólico elevado, com maior morbimortalidade por eventos arteriais (infarto, AVC) e venosos (TEV, embolia pulmonar).

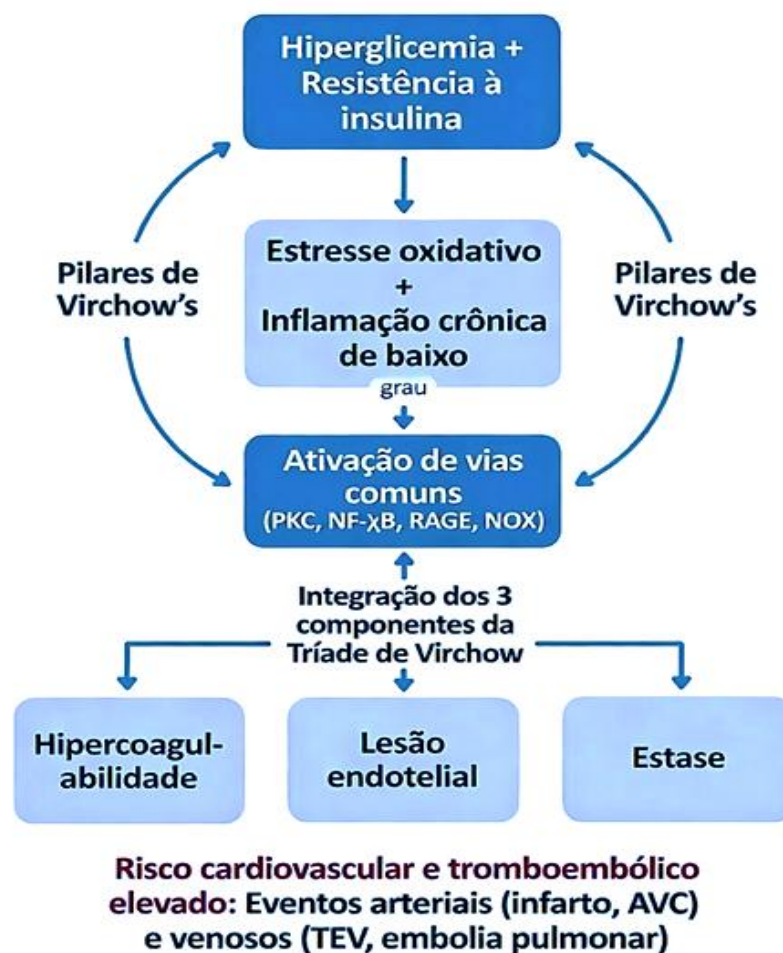
Corroborando, Domingueti *et al.* (2016) aponta que o diabetes mellitus está associado ao estresse oxidativo, à inflamação e à hipercoagulabilidade, que contribuem para a disfunção endotelial e complicações vasculares através da ativação de vias como a Proteína Quinase C (PKC), o fator nuclear κ B (NF- κ B) e o receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), levando a um estado protrombótico consistente com a tríade de Virchow.

Sobre o fluxograma patofisiológico, a Figura 2 resume o feedback positivo que é responsável pelo alto risco de trombose e complicações cardiovasculares no DM2. O ponto de partida é a hiperglicemia com a resistência à insulina que a consequência imediata é a geração de estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau. Depois há uma ativação central e essas alterações disparam vias moleculares comuns (NF- κ B, PKC, RAGE e NOX). Posteriormente, as vias ativadas atingem simultaneamente os três pilares, correspondendo à integração com a Tríade de Virchow. As setas de feedback mostram que os três pilares se retroalimentam num ciclo vicioso. O resultado final é o risco cardiovascular e tromboembólico elevados.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

Figura 2 – Integração fisiopatológica entre o Diabetes Mellitus Tipo 2 e a Tríade de Virchow: ativação de vias moleculares comuns (NF- κ B, PKC, RAGE e NOX) e retroalimentação dos componentes endotelial, hemodinâmico e coagulatório.



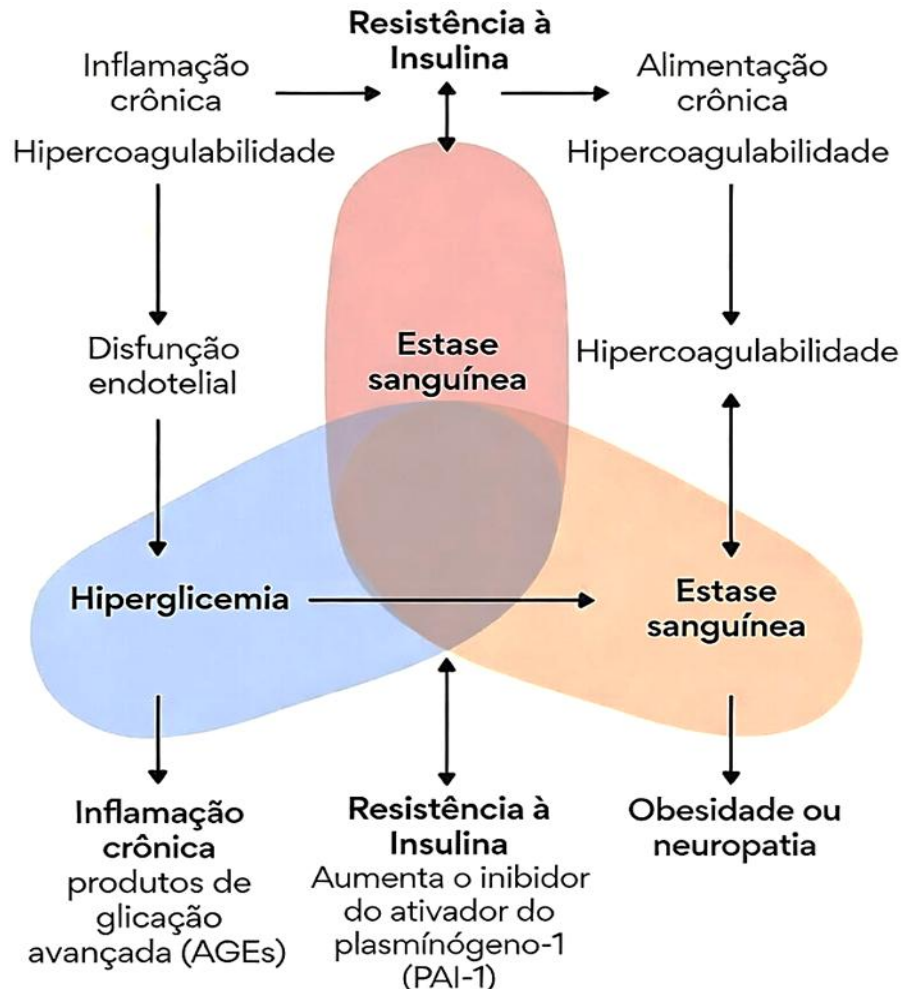
Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Os mecanismos patofisiológicos compartilhados entre o DM2 e a Tríade de Virchow são representados na Figura 3, que ilustra a interconexão entre disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e estase sanguínea, mediada por fatores como hiperglicemia, resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau. Em destaque estão os mecanismos compartilhados que justificam a elevada predisposição trombótica nessa população.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

Figura 3 – Diagrama da Tríade de Virchow adaptada ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2): principais mecanismos patofisiológicos compartilhados (o triângulo ou Venn com os 3 pilares e mecanismos específicos).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Terapeuticamente, o controle glicêmico rigoroso (metformina, inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1) melhora a função endotelial, reduz inflamação e hipercoagulabilidade (evidências de redução de TEV em ensaios cardiovasculares). Modificações no estilo de vida (exercício, perda de peso) combatem estresse oxidativo e estase. Agentes antitrombóticos (aspirina em prevenção secundária, anticoagulantes em TEV) devem ser considerados em pacientes de alto risco, com estratificação individualizada (CHA₂DS₂-VASc adaptado ou scores de TEV). A abordagem multidisciplinar, como a endocrinologia, cardiologia e hematologia, é essencial para intervenções personalizadas, visando reduzir complicações vasculares e melhorar prognóstico.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

Limitações e perspectivas

A heterogeneidade dos estudos impediu meta-análise quantitativa. Poucos investigaram diretamente a estase isolada. Estudos futuros devem focar em biomarcadores integrados (D-dímero, vWF, ROS) e intervenções precoces em pré-diabetes para prevenir a progressão trombótica.

Em síntese, a forte associação entre DM2 e a Tríade de Virchow reforça a natureza protrombótica inerente da doença, mediada por mecanismos oxidativos e inflamatórios compartilhados, demandando manejo integrado e preventivo.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstra de forma consistente que o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) estabelece uma intersecção profunda e multifacetada com a Tríade de Virchow, configurando um estado protrombótico crônico que explica, em grande medida, o elevado risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos observado nessa população. Os três pilares clássicos, a disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e estase sanguínea, são exacerbados por mecanismos patofisiológicos compartilhados, notadamente o estresse oxidativo persistente, a inflamação crônica de baixo grau, a resistência à insulina e a formação de produtos avançados de glicação (AGEs). Esses processos não atuam isoladamente, mas de maneira sinérgica, criando um ciclo vicioso que perpetua o dano vascular e aumenta a trombogenicidade tanto em leitos arteriais quanto venosos.

A disfunção endotelial, mediada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, ativação de vias pró-inflamatórias (NF- κ B, PKC) e expressão de moléculas de adesão, surge como o componente mais precoce e central, servindo de substrato para a ativação plaquetária e exposição de fator tecidual. A hipercoagulabilidade, caracterizada por aumento de fatores pró-coagulantes, elevação do PAI-1, hipofibrinólise e plaquetas hiperreativas, é amplificada pela hiperglicemia e pela inflamação sistêmica, enquanto a estase sanguínea ganha relevância clínica em virtude da obesidade central, alterações reológicas, imobilidade associada à neuropatia e disfunção autonômica, fatores que frequentemente coexistem no espectro da síndrome metabólica.

Essa compreensão integrada reforça que o risco tromboembólico no DM2 não se resume a uma simples comorbidade cardiovascular, mas reflete uma alteração hemostática sistêmica intrínseca à doença. Do ponto de vista clínico, tais achados têm implicações diretas para o manejo: o controle glicêmico rigoroso, especialmente com agentes que demonstram benefícios pleiotrópicos (inibidores de SGLT2, agonistas de receptor de GLP-1), melhora marcadores de função endotelial, reduz inflamação e atenua o estado protrombótico. Estratégias de modificação do estilo de vida, como o exercício regular, perda de peso e cessação do tabagismo, atuam simultaneamente sobre estresse oxidativo, estase e perfil

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

inflamatório. A profilaxia antitrombótica, seja com antiagregantes plaquetários em prevenção secundária de eventos arteriais ou anticoagulantes em pacientes com história de tromboembolismo venoso ou risco elevado (CHA₂DS₂-VASc adaptado, scores de TEV), deve ser individualizada, considerando o equilíbrio entre benefício e risco hemorrágico.

A abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, cardiologistas, hematologistas e educadores em diabetes, emerge como fundamental para implementar intervenções precoces e personalizadas, com potencial para reduzir significativamente a incidência de complicações vasculares graves, melhorar a qualidade de vida e alterar o prognóstico a longo prazo.

Em última análise, reconhecer a Tríade de Virchow como um modelo explicativo central para o risco tromboembólico no DM2 não apenas enriquece a compreensão fisiopatológica da doença, mas também orienta uma transição do tratamento reativo para uma estratégia verdadeiramente preventiva e integrada. Estudos futuros, especialmente aqueles que avaliem biomarcadores compostos (D-dímero, vWF, E-selectina, ROS) e intervenções precoces no estágio de pré-diabetes, são necessários para refinar ainda mais essas recomendações e maximizar o impacto clínico.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse financeiros, comerciais ou pessoais que possam ter influenciado os resultados e as conclusões deste estudo. Os autores não receberam benefícios financeiros ou materiais de qualquer entidade que possa ter interesse nos resultados apresentados. A integridade e a imparcialidade científica foram mantidas durante todas as etapas da pesquisa, desde a coleta de dados até a análise e interpretação dos resultados.

SUPORTE FINANCEIRO

Este estudo não recebeu suporte financeiro de agências de fomento públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Gustavo Iltemberg Sousa Silva: conceitualização, revisão de literatura, metodologia da pesquisa, levantamento dos dados da pesquisa, análise dos dados, redação inicial, redação final do artigo e correção, formatação nas normas da revista, submissão no site e autor para correspondência. **Jhon Tenório de Sousa Rodrigues:** levantamento dos dados da pesquisa; **Julia Nogueira Braz:** Revisão de literatura.

REFERÊNCIAS

- CHANG, Yi-Cheng et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. **American journal of translational research**, v. 2, n. 3, p. 316, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2892404>. Acesso em: 2 jan. 2026.
- CIUBOTARU, P. G. et al. Type 2 Diabetes Is Associated with Increased Coagulation Activity in Patients with Atrial Fibrillation: A D-Dimer-Based Analysis. **Biomedicines**, v. 14, n. 2, 332, 2026. DOI: 10.3390/biomedicines14020332. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/14/2/332>. Acesso em: 5 fev. 2026.
- CREAGER, Mark A. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. **Circulation**, v. 108, n. 12, p. 1527-1532, 2003. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- DEISCHINGER, C. et al. Diabetes mellitus is associated with a higher relative risk for venous thromboembolism in females than in males: a nationwide analysis in Austria. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 192, 110104, 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110104. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(22\)01004-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(22)01004-X/fulltext). Acesso em: 2 jan. 2026.
- DHANANJAYAN, R. et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 372-379, 2016. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12291-015-0516-y>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- DOMINGUETI, Caroline Pereira et al. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 4, p. 738-745, 2016. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872715005073>. Acesso em: 16 jan. 2026.
- DUBSKY, M. et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, 10705, 2023. DOI: 10.3390/ijms241310705. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10705>. Acesso em: 12 jan. 2026.
- HINTON, William et al. Effect of type 1 diabetes and type 2 diabetes on the risk of venous thromboembolism. **Diabetic Medicine**, v. 38, n. 5, e14452, 2021. DOI: 10.1111/dme.14452. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14452>. Acesso em: 6 mar. 2026.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

KAUR, Raminderjit et al. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. **Cardiovascular diabetology**, v. 17, n. 1, p. 121, 2018. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12933-018-0763-3>. Acesso em: 1 mar. 2026.

KUSHNER, Abigail et al. Virchow Triad. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>. Acesso em: 7 fev. 2026.

LIM, Hui Yin et al. Global coagulation assays in patients with diabetes mellitus. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 7, e12611, 2021. DOI: 10.1002/rth2.12611. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rth2.12611>. Acesso em: 7 fev. 2026.

LI, Huimin et al. Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1134025, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1134025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1134025/full>. Acesso em: 19 jan. 2026.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 18 jan. 2026.

PANCHAGNULA, Neha; BRASHER, William Philip. Hyperglycemia and Venous Thromboembolism. **Diagnostics**, v. 14, n. 17, 1994, 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14171994. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/17/1994>. Acesso em: 2 fev. 2026.

PASTORI, Daniele et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, 3169, 2023. DOI: 10.3390/ijms24043169. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3169>. Acesso em: 10 jan. 2026.

SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, j4008, 21 set. 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>. Acesso em: 18 fev. 2026.

TANGVARASITTICHA, Surapon. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456, 2015. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.456. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4398902/>. Acesso em: 12 fev. 2026.

Intersecções Patofisiológicas entre a Tríade de Virchow e o Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática

Silva GIS, Rodrigues JTS, Braz JN

VAIDYA, A. R. et al. Diabetes and Thrombosis: A Central Role for Vascular Oxidative Stress. *Antioxidants* 2021, 10, 706 [em linha]. 2021. DOI: 10.3390/antiox10050706.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/706>. Acesso em: 6 fev. 2026.

VALENCIA, Inés et al. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. **Cardiovascular Diabetology**, v. 23, n. 1, p. 75, 2024. DOI: 10.1186/s12933-023-02097-8. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12933-023-02097-8>. Acesso em: 22 fev. 2026.

WELLS, George A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: **Ottawa Hospital Research Institute**, 2000. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Acesso em: 4 jan. 2026.

ZHANG, Yunjian et al. Diabetes mellitus-associated hyperglycemia is a risk factor for recurring deep vein thrombosis and post-thrombotic syndrome: a cohort study. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 9, n. 9, p. 17739-17749, 2016.

Disponível em: <https://e-century.us/files/ijcem/9/9/ijcem0022080.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2026.