

# Índice

Resumo.....	8
Abstract .....	9
1. Introdução .....	10
2. Contexto histórico .....	12
3. Hemostase .....	13
3.1. Coagulação e fibrinólise .....	13
4. Etiologia .....	16
4.1. Infecção e sépsis.....	18
4.2. Trauma.....	19
4.3. Patologia ginecológica.....	20
4.4. Complicações obstétricas .....	21
4.5. Patologia maligna .....	24
4.6. Alterações vasculares .....	25
4.7. Reações a tóxicos ou mordidas de cobra.....	25
4.8. Reações a rifampicina.....	26
4.9. Destruição de órgãos .....	26
5. Fisiopatologia da CID .....	27
5.1. Patogenia .....	28
5.1.1. Formação acelerada do trombo via FT .....	29
5.1.2. Supressão da ação dos anticoagulantes endógenos .....	29
5.1.3. Inflamação e vias da coagulação .....	30

5.1.4. Fibrinólise insuficiente.....	32
6. Manifestações Clínicas.....	32
7. Métodos de diagnóstico.....	36
7.1. Contagem de plaquetas.....	38
7.2. Tromboelastografia rotacional.....	39
7.3. Marcadores da coagulação .....	40
7.4. Marcadores de fibrinólise .....	41
7.5. Inibidores naturais da coagulação .....	43
7.6. Esfregaço de sangue periférico.....	43
7.7. Marcadores moleculares .....	43
8. Sistemas de pontuação da CID.....	44
8.1. ISTH .....	46
8.2. JAAM .....	48
8.3. JSTH.....	50
9. Tratamento .....	51
9.1. Plaquetas.....	53
9.2. Fatores de coagulação e Plasma fresco congelado .....	53
9.2.1. Fator VII recombinante ativado.....	54
9.2.2. Fibrinogénio .....	55
9.3. Inibidores sintéticos das proteases.....	56
9.4. Anticoagulação .....	56
9.4.1. Heparina.....	57

9.4.2. Concentrados de anticoagulantes fisiológicos .....	58
9.4.2.1. Antitrombina.....	58
9.4.2.2. Proteína C ativada.....	59
9.4.2.3. Trombomodulina solúvel recombinante .....	60
9.5. Inibidores Da Fibrinólise .....	61
9.6. Vitamina K .....	62
11.Prognóstico.....	62
12.Conclusão .....	63
13.Agradecimentos.....	65
14.Referências bibliográficas .....	66

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Vias da coagulação .....	14
Figura 2: Mecanismo de inibição da fibrinólise .....	16
Figura 3: Mecanismos desencadeantes da CID em situações de trauma .....	20
Figura 4: Patogénese da CID .....	27
Figura 5: Sistema de pontuação da CID baseado no sistema proposto pela ISTH .....	48

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1: Condições clínicas mais frequentemente complicadas por CID.....	17
Tabela 2: Diagnóstico diferencial de suspeita de CID .....	33
Tabela 3: Achados clínicos na CID.....	34
Tabela 4: Classificação clinicopatológica da CID .....	35
Tabela 5: Alterações de valores laboratoriais de rotina na CID.....	38
Tabela 6: Sistema de pontuação da CID baseada no sistema JAAM.....	50

## Índice de Abreviaturas

<b>APACHE II</b>	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
<b>aPTT</b>	Tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>AT</b>	Antitrombina
<b>CCA</b>	<i>Chromated copper arsenate</i>
<b>CID</b>	Coagulação intravascular disseminada
<b>CIPP</b>	Complexo inibidor plasmina-plasmina
<b>Dd</b>	D-dímeros
<b>EHAG</b>	Esteatose hepática aguda na grávida
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ESP</b>	Esfregação de sangue periférico
<b>FPA</b>	Fibrinopetido A
<b>FT</b>	Fator tecidual
<b>FT-FVIIa</b>	Complexo fator tecidual – fator VII ativado
<b>FVa</b>	Fator V ativado
<b>FVIIa</b>	Fator VII ativado
<b>FVIIIa</b>	Fator VIII ativado
<b>FVIII</b>	Fator VIII
<b>FX</b>	Fator X
<b>FIXa</b>	Fator IX ativado
<b>FvW</b>	Fator de vonWillebrand
<b>FX</b>	Fator X
<b>FXa</b>	Fator X ativado
<b>FXa-FVa</b>	Complexo Fator X ativado e Fator V ativado

<b>FXIII</b>	Fator XIII
<b>HELLP</b>	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count</i>
<b>HMGB1</b>	<i>High mobility group box 1</i>
<b>HPP</b>	Hemorragia primária pós parto maciça
<b>IFT</b>	Inibidor do fator tecidual
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>IPZ</b>	Inibidor da protease z-dependente
<b>ISTH</b>	<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
<b>IVFT</b>	Inibidor da via do FT
<b>JAAM</b>	<i>Japanese Association for Acute Medicine</i>
<b>JMHW</b>	<i>Japanese Ministry of Health and Welfare</i>
<b>JSTH</b>	<i>Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis</i>
<b>LLA</b>	Leucemia linfóide aguda
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>LPA</b>	Leucemia promielocítica aguda
<b>LPS</b>	Lipopolisacarídeos
<b>MODS</b>	Disfunção orgânica múltipla
<b>MP</b>	Micropartículas
<b>PAI-1</b>	Inibidor da ativação do plasminogénio-1
<b>PC</b>	Proteína C
<b>PCA</b>	Proteína C ativada
<b>PCR</b>	Proteína C-reativa

<b>PDF</b>	Produtos de degradação da fibrina
<b>PFC</b>	Plasma fresco congelado
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>PS</b>	Proteína S
<b>PTI</b>	Púrpura trombocitopénica idiopática
<b>ROTEM</b>	Tromboelastografia rotacional
<b>SIRS</b>	Síndrome de resposta sistémica inflamatória
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>TAT</b>	Trombina-antitrombina
<b>TIH</b>	Trombocitopenia induzida pela heparina
<b>TLR</b>	Recetores <i>Toll-like</i>
<b>TMR</b>	Trombomodulina recombinante
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>TPI</b>	Trombocitopenia Imune Primária
<b>t-PA</b>	Ativador do plasminogénio tecidual
<b>UCI</b>	Unidade de cuidados intensivos
<b>u-PA</b>	Ativador do plasminogénio tipo uroquinase
<b>USA</b>	Estados Unidos da América
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<b>α</b>	Alfa

## **Resumo**

A Coagulação intravascular disseminada (CID) é uma síndrome cujos sintomas se devem à ativação generalizada da coagulação e conseqüente deposição sistêmica de fibrina, levando ao consumo dos fatores de coagulação e plaquetas, hiperfibrinólise cursando com hemorragia.

Pode dever-se a uma grande variedade de situações patológicas sendo as principais a sépsis, o trauma ou as queimaduras.

Esta síndrome pode ser aguda ou crônica, e pode apresentar dois fenótipos diferentes, um trombótico e um hemorrágico. Para cada fenótipo recorre-se a uma terapêutica específica.

A base fisiopatológica da CID é comum qualquer que seja a etiologia ou quadro clínico, e deve-se à libertação/exposição e ativação do fator tecidual com conseqüente ativação da coagulação e consumo dos fatores de coagulação e plaquetas.

O diagnóstico desta patologia é difícil devido à falta de testes no contexto clínico e por isso, recorre-se a séries de pequenos exames laboratoriais combinados num sistema de pontuação da CID.

A base da terapêutica da CID é o tratamento agressivo da patologia de base associado a medidas de suporte.

Nesta revisão será abordada sucintamente a CID focando os seus principais aspetos: a fisiopatologia, a clínica, a etiologia, o diagnóstico, a terapêutica e o prognóstico.

O intenso estudo efetuado na área permitiu um melhor conhecimento e compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos resultando em melhores meios de prevenção, de diagnóstico e terapêuticas precoces.

**Palavras-chave:** Coagulação Intravascular Disseminada, Trombina, Fator tecidual, Inflamação, Coagulação, fibrinólise.

## **Abstract**

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome whose symptoms are due to systemic activation of coagulation and subsequent systemic deposition of fibrin, leading to the consumption of clotting factors and platelets, hyperfibrinolysis ending with bleeding.

This syndrome can be due to a variety of pathological conditions such as sepsis, trauma, or burns.

It can be acute or chronic, and may have two different phenotypes, a thrombotic and an hemorrhagic. Each phenotype has a specific therapy.

The pathophysiological basis of DIC is the same whatever the underlying etiology or clinical condition, and starts with the release of tissue factor with consequent activation and consumption of coagulation factors.

Although there are sensitive tests to diagnose the disease, it is difficult due to the lack of these in the clinical setting. Therefore, a series of laboratory tests are combined in a small ICD scoring system providing an easier diagnosis.

The basis of DIC therapy is the aggressive treatment of the underlying disease associated with survival measures.

This review will briefly approach DIC, focusing on its main aspects: the pathophysiology, clinical, etiology, diagnosis, therapy and prognosis.

The intense studies made in this area have allowed a better knowledge and understanding of the pathophysiology of this disorder resulting in best means of prevention, early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Disseminated Intravascular Coagulation, thrombin, tissue factor, inflammation, coagulation, fibrinolysis.

## 1. Introdução

A Coagulação Intravascular Disseminada (CID) é uma coagulopatia de consumo<sup>1-4</sup> que resulta de inúmeras interações entre as vias da coagulação e as da inflamação<sup>5-8</sup> resultando em hipercoagulação e hiperfibrinólise.<sup>9</sup>

Em praticamente todos os doentes críticos, com falência de um ou mais órgãos ou sistemas que necessita de meios avançados de monitorização e intervenção terapêutica, verifica-se, ainda que ligeira, uma ativação da coagulação. Contudo, na maioria dos casos, esta ativação não origina complicações clínicas ou laboratorialmente importantes. Apenas alguns marcadores moleculares muito sensíveis das vias da coagulação podem detetar estas alterações. Se esta ativação for intensa, pode conduzir à ocorrência de trombocitopenia e prolongamento dos tempos de coagulação.<sup>10-15</sup> Na sua forma mais extrema, a ativação da coagulação passa de localizada, adaptativa e compensada, a descontrolada e sistémica sendo, aí designada por CID.<sup>15-17</sup>

Segundo a *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), que recentemente propôs uma nova definição assim como critérios de diagnóstico<sup>18,19</sup>, a CID é uma “síndrome adquirida caracterizada pela ativação intravascular da coagulação por diferentes causas, com perda da sua localização podendo danificar a microvasculatura e que, se muito severa pode condicionar a disfunção orgânica múltipla (MODS).”<sup>17,20</sup> A disfunção orgânica é avaliada pela escala de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>21</sup>, sendo a lesão pulmonar a mais frequente.<sup>22</sup>

É uma síndrome trombohemorrágica devido ao dano endotelial e consequente ativação sistémica da cascata da coagulação resultando em coagulopatia severa.<sup>14,18,23-25</sup> Ocorre deposição generalizada de fibrina nos vasos sanguíneos de pequeno calibre (na microcirculação) e, consequentemente trombose.<sup>18,23,25</sup> À ativação da coagulação associa-se a ativação da fibrinólise.<sup>13,23,26</sup>

Clinicamente, pode ser aguda ou crônica. É caracterizada por uma associação de hemorragia difusa e multiorgânica, necrose hemorrágica, microtrombos em pequenos vasos sanguíneos e trombos em vasos sanguíneos de médio e grande calibre.<sup>4,7,10,26,27</sup> A púrpura fulminante traduz clinicamente uma CID muito grave, e na maioria das vezes letal, na qual, extensas áreas da pele sobre as extremidades e as nádegas sofrem necrose hemorrágica.<sup>10</sup> A progressão contínua da CID condiciona a elevada gravidade e disfunção orgânica.<sup>15,21,28</sup>

Por ser uma situação que ameaça a vida, pelo que um diagnóstico e tratamento precoces são imperativos.<sup>11,12,14,20,29-31</sup>

Atualmente a combinação de vários testes laboratoriais num sistema de pontuação algorítmica providenciam um diagnóstico fidedigno.<sup>10,20,29</sup>

As mais recentes investigações sobre os seus mecanismos patogénicos resultaram em novos meios de prevenção e tratamento da CID.<sup>10,11,20,29</sup>

A abordagem terapêutica da CID consiste no tratamento específico e vigoroso da patologia de base.<sup>3,14,32-34</sup> As estratégias passam pela inibição da ativação da coagulação mediada pelo fator tecidual (FT) ou através da restauração das vias fisiológicas de anti-coagulação, cujos benefícios foram demonstrados por diversos estudos teóricos, experimentais e ensaios clínicos.<sup>10,25,29</sup>

Devido à sua elevada taxa de morbidade e mortalidade, a investigação nesta área é essencial para o aprofundamento de conhecimentos sobre a CID nomeadamente na área diagnóstica e terapêutica.<sup>5</sup>

O objetivo deste trabalho é, através da consulta de artigos científicos, livros e revistas especializadas, realizar uma breve revisão teórica e atualizada sobre a CID abordando a sua fisiopatologia, clínica, etiologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

## 2. Contexto histórico

A CID é um fenómeno observado e estudado por vários investigadores, que identificaram diversos fatores desencadeantes, desde o século XIX.<sup>5,27</sup>

Nas décadas de 70 e de 80 do século XX foram publicados vários casos de CID devido à sua grande importância clínica. A CID era conhecida como “*Death Is Coming*” (a morte está a chegar)<sup>20</sup> ou “*defibrination syndrome*” (síndrome de disfibrinização).<sup>27</sup> Contudo como nesta síndrome não há perda ou ausência de fibrina mas sim de fibrinogénio passou a ser chamada de “*defibrinogenation syndrome*” (síndrome de desfibrinogenização).<sup>27</sup> Em 1987, o ministro da saúde e bem-estar do Japão (JMHW - Japanese Ministry of Health and Welfare) propôs um sistema de pontuação para diagnóstico da CID. No ano seguinte, o comité científico de standardização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase (ISTH) anunciou um sistema de classificação baseada no sistema previamente proposto pelo JMHW.<sup>20,35</sup>

Nos anos 90, vários estudos estruturais e funcionais revelaram a estreita relação entre a coagulação e a inflamação demonstrando a importância da síndrome de resposta sistémica inflamatória (SIRS) no desenvolvimento da CID em doentes críticos.<sup>20</sup>

Em 2001 o ISTH baseando-se no sistema JMHW propôs outros sistemas diagnósticos.<sup>35</sup> Nesta data foi também definido um significado claro e universal da CID.

Só recentemente foi aceite, a nível mundial, um sistema diagnóstico.<sup>20</sup>

Baseado nos critérios de diagnóstico da CID, a Associação Japonesa para a medicina aguda (JAAM - *Japanese Association for Acute Medicine*) desenvolveu um sistema de classificação para doentes críticos. Tanto este sistema como o do ISTH foram prospectivamente avaliados e posteriormente validados.<sup>20</sup>

Recentemente foram publicadas duas *Guidelines* e um consenso acerca do diagnóstico da CID e do seu tratamento, que serão abordadas adiante.<sup>20,27</sup>

### **3. Hemostase**

Quando um vaso sanguíneo é lesado o organismo mantém localmente a integridade dos vasos sanguíneos através de um processo denominado hemostase. Simultaneamente é ativado um mecanismo de *feedback* inibitório altamente regulado que, coordenando a fibrinólise, previne fenômenos hemorrágicos e trombóticos catastróficos.<sup>13</sup>

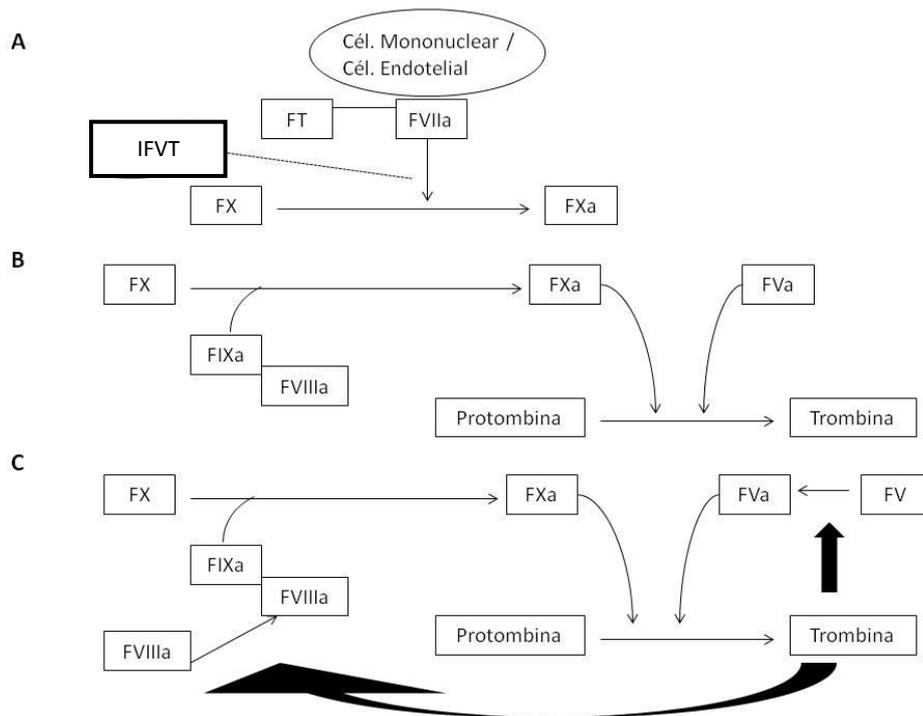
A primeira fase da hemostase é a formação de um tampão plaquetário no local da lesão. Este resulta da interação das plaquetas e da ação do fator de vonWillebrand (FvW), uma metalproteinase, que facilitando a adesão plaquetar, e do fibrinogénio promove a agregação.<sup>3,13,26</sup>

Numa segunda fase o tampão é estabilizado por uma rede de fibrina gerada pela cascata de coagulação formando o coágulo sanguíneo.<sup>3,13</sup>

Qualquer alteração no balanço homeostático pode levar a hemorragia ou trombose descontrolada.<sup>13,27</sup>

#### **3.1.Coagulação e fibrinólise**

Nos últimos anos, os mecanismos moleculares da coagulação foram redefinidos (Figura 1). A ativação da coagulação sanguínea requer vários cofatores, o cálcio e a vitamina K.<sup>10</sup>



**Figura 1: Vias da coagulação. Adaptado de <sup>13</sup>.**

(A) A fase de iniciação da coagulação começa com o complexo Fator Tecidual-FVIIa expresso numa célula endotelial ou mononuclear. Esta via é transitória pois é rapidamente inibida pelo inibidor da via do Fator Tecidual. Para simplificar a imagem, os fatores de coagulação V, VIII, IX, II e a fibrina não foram incluídos na imagem. (B) A fase de amplificação da coagulação continua e mantém o processo da coagulação. Este processo ocorre nos fosfolípidos da superfície das plaquetas ativadas. Este complexo consiste no FIXa e o seu cofator FVIIIa que em conjunto convertem o FX a FXa (o FXIa que ativa o FIX em FIXa não está demonstrado). De seguida, o FXa e FVa formam o complexo protrombinase que converte a protombina em trombina. A conversão do fibrinogénio em fibrina pela trombina não está demonstrada. (C) A trombina exerce *feedback* positivo através da ativação do FV e FVIII (setas a negrito), que por sua vez aceleram a geração de trombina. A conversão do fator FXI em FXIa que por sua vez converte o FIX em FIXa não está demonstrada.

**FT, Fator Tecidual; IFVT, Inibidor da via do Fator Tecidual; FVIIa, Fator VII ativado; FX, Fator X; FXa, Fator X ativado; FVa, Fator V ativado; FVIIIa, Fator VIII ativado; FIX a, Fator IX ativado.**

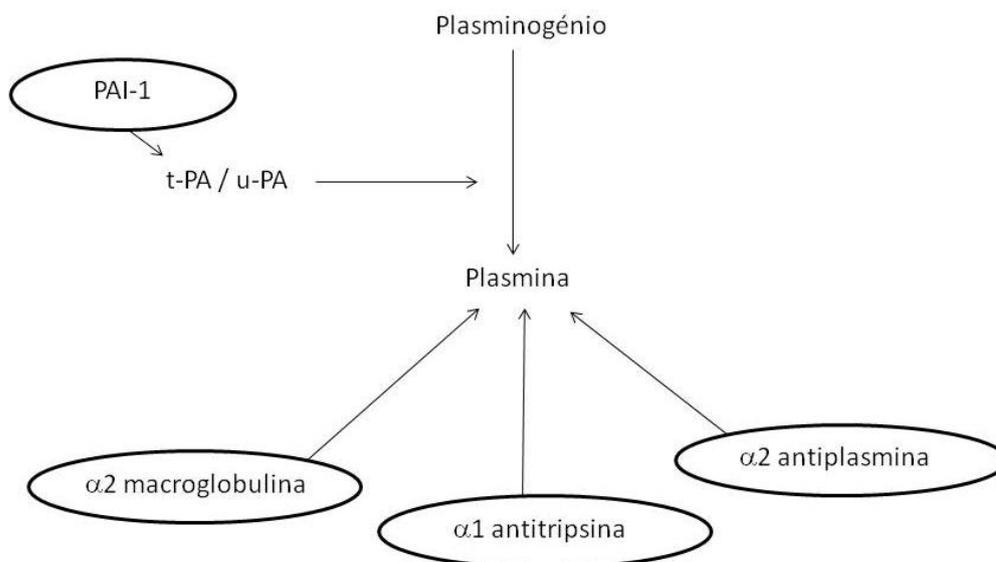
A hemostase compreende uma fase de iniciação, de amplificação e de finalização.<sup>10,13,20</sup> Na primeira fase, o FT ao complexar-se com o fator VIIa (FVIIa) ativa o fator X (FX) que passa a FX ativado (FXa).<sup>13,32</sup> O inibidor da via do FT (IFT) promove a rápida inibição deste complexo. O IFT encontra-se nas células endoteliais, megacariócitos, monócitos, músculo liso do endotélio e nas plaquetas. A fase de amplificação, apesar de ser ativada pelo mesmo mecanismo (FT-FVIIa), não é inibida pelo inibidor da via do Fator Tecidual (IVFT). Assim, ocorre a conversão do fator IX (FIX) e fator VIII (FVIII) em fatores ativados (FIXa e FVIIIa - respectivamente) que ativam o FX. O FXa complexa-se com o fator V ativado (FVa), fosfolípidos de superfície das plaquetas e cálcio. O FXa-FVa converte a protrombina em trombina que, por sua vez converte o fibrinogénio em fibrina. Para que a fibrina fique estável, e forme o trombo, é necessário que ocorra a ligação cruzada com o fator XIII (FXIII).<sup>13</sup>

A trombina induz a libertação de quimiocinas pelos fibroblastos, células epiteliais e células mononucleares *in vitro* e promove a produção de interleucinas pelas células endoteliais.<sup>3,10</sup> Induz também a libertação de plasminogénio que, convertido em plasmina, uma protéase, degrada a fibrina levando a fibrinólise secundária.<sup>2,13,28</sup>

A figura 2 representa a inibição da fibrinólise que é causada pelo aumento sustentado dos níveis plasmáticos de inibidor da ativação do plasminogénio-1 (PAI-1), que, é o principal inibidor do sistema fibrinolítico.<sup>10,20,28</sup>

A ativação da coagulação não é normalmente propagada se as vias dos anticoagulantes fisiológicos se encontrarem preservadas.<sup>10,20,27</sup>

A proteína S (PS) e a PCA, anticoagulantes fisiológicos vitamina K dependentes, atuam na inativação das proteínas procoagulantes FVa e FVIIIa.<sup>9,13,36</sup> A PCA é também ativada ao ligar-se a um recetor específico do endotélio, o recetor da PC.<sup>36</sup>



**Figura 2: Mecanismo de inibição da fibrinólise. Adaptado de <sup>37</sup>**

**O endotélio controla a síntese de plasminogénio pela síntese de inibidores específicos do sistema fibrinolítico. Os principais inibidores da fibrinólise são o inibidor da ativação do plasminogénio-1 que atua sobre os ativadores do plasminogénio, tipo tecidual e tipo uroquinase, e a  $\alpha 2$ -macroglobulina, a  $\alpha 1$ -antitripsina e a  $\alpha 2$ -antiplasmina, que atuam diretamente sobre a plasmina formada.**

**PAI-1, inibidor da ativação do plasminogénio-1; t-PA, Ativador do plasminogénio tecidual ; u-PA, Ativador do plasminogénio tipo uroquinase.**

#### **4. Etiologia**

De um modo geral, as situações capazes de causar CID são independentes da idade do doente. <sup>3</sup>

A CID, não é por si só uma doença, sendo sempre secundária a uma ou mais patologias de base que provocam a ativação da coagulação <sup>10,29,38</sup>.

O reconhecimento da patologia subjacente à CID é importante e deve ser realizado o mais cedo possível contribuindo para uma possível diminuição da mortalidade e da morbidade e mortalidade do doente. <sup>5,39</sup>

Inúmeras patologias de base podem desencadear CID (Tabela 1) podendo estas ser uma emergência médica tal como o descolamento da placenta, a embolia de líquido amniótico, a pré-eclampsia, a retenção de feto morto, a Síndrome HELLP e o choque séptico.<sup>29</sup>

A CID pode ocorrer em casos de sépsis, trauma major<sup>40</sup>, complicações obstétricas e em respostas imunológicas severas.<sup>10,29</sup>

**Tabela 1: Condições clínicas mais frequentemente complicadas por CID. Adaptado de**  
<sup>10</sup>.

---

**Sépsis / Infecção severa**

**Trauma / Queimadura / Insolação**

**Patologia ginecológica**

**Complicações obstétricas**

Embolia de líquido amniótico

Descolamento prematuro de placenta

Síndrome HELLP

**Neoplasias malignas**

Tumores sólidos

Leucemia Promielocítica Aguda

**Alterações vasculares**

Síndrome *Kasabach-Merrit*

Outras malformações vasculares

Aneurismas aórticos

**Alergia severa / Reações tóxicas**

**Reações imunológicas severas (ex. reação transfusional)**

**Destruição de órgãos**

**Patologia hepática**

**Radiação**

---

A disfunção orgânica múltipla (MODS) pode ser devida a diversas causas, podendo estas ser primárias ou secundárias. Como o nome indica, na MODS primária é o próprio

insulto que desencadeia os acontecimentos. No caso de a MODS ser secundária, esta ocorre devido a uma Síndrome de resposta sistémica inflamatória (SIRS) do hospedeiro ao insulto.<sup>20</sup>

#### **4.1. Infeção e sépsis**

A sépsis (síndrome de resposta inflamatória sistémica<sup>6,21</sup>) é uma infeção sistémica grave por gérmens patogénicos (Bactérias Gram positivas/negativas, vírus, protozoários ou fungos) sendo uma das causas mais comuns de CID.<sup>3,26,35</sup> A causa mais prevalente é a infeção por Gram negativos.<sup>23</sup> Os doentes imunocomprometidos ou esplenetomizados, assim como os recém-nascidos, estão mais predispostos a CID devida a infeção. Pode verificar-se sobreposição de infeções em situações de trauma ou de malignidade que podem induzir um quadro de CID.<sup>10</sup>

Na sépsis, a CID clinicamente evidente, ocorre em cerca de 30 a 50% dos doentes<sup>12,15</sup> sendo a taxa de mortalidade de cerca de 35% a 45%.<sup>16,30</sup> Nestes, a CID não deve ser vista apenas como um estado de coagulação alterada devida à sépsis, mas também um fator importante que contribui para o agravamento do prognóstico.<sup>41</sup> Contudo, no Japão, entre o ano de 2010 e 2012, verificou-se uma melhoria da taxa de mortalidade intrahospitalar destes doentes.<sup>42</sup>

A gangrena nas extremidades secundária à CID, mais frequente na meningococemia ou na infeção por *clostridium difficile*<sup>32,43</sup> e *Streptococos* beta-hemolítico (bactérias formadoras de toxinas), apesar de ser uma complicação difícil de evitar e que pode levar à amputação,<sup>7,44</sup> pode, no entanto melhorar se a terapêutica anticoagulante for instituída a tempo.<sup>32,44</sup> Devem ser identificados precocemente sinais como acrocianose, púrpura fulminante ou diminuição da perfusão dos órgãos.<sup>44</sup>

## 4.2. Trauma

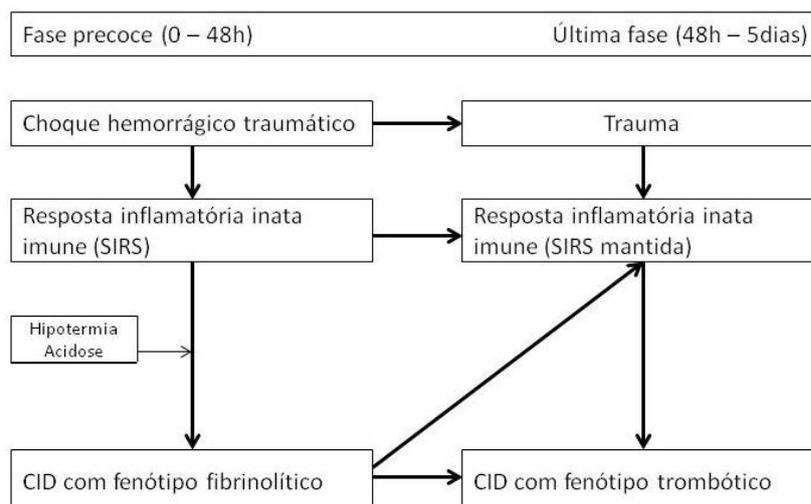
A CID ocorre em cerca de 25% das vítimas de trauma<sup>3,13,23,35</sup>, especialmente naqueles que se encontram descompensados, ou seja, em choque, acidose ou hipotermia<sup>14</sup>, constituindo o mecanismo fisiopatológico mais relevante na alteração da hemostasia num doente vítima de trauma.<sup>40</sup>

Os mecanismos desencadeantes são muito complexos e pouco conhecidos.<sup>45</sup> Os fatores mais importantes no desenvolvimento de CID no trauma são a extensa exposição de tecidos danificados (traumatismo craneoencefálico, embolia gorda<sup>5,27</sup>), com a consequente libertação de FT para a corrente sanguínea e o choque hemorrágico.<sup>10</sup>

Inicialmente o doente apresenta o fenótipo fibrinolítico (fase precoce da CID) (Figura 3) que cursa com hemorragia maciça e que se manifesta devido a uma coagulopatia de consumo e hiperfibrinólise primária.<sup>2,21,46</sup> Geralmente, com o desencadear da CID ocorre também hiperfibrinólise secundária devido ao consumo exagerado dos inibidores da fibrinólise.<sup>40</sup>

A ação insuficiente do sistema inibitório da coagulação e a inibição da fibrinólise devida à diminuição do PAI-I são responsáveis pela conversão deste fenótipo no fenótipo trombótico (Figura 3).<sup>40</sup>

O fenótipo trombótico (fase tardia da CID) pode manifestar-se 12 a 48 horas após o trauma, e pode levar eventualmente à MODS.<sup>21,40</sup> Assim, recomenda-se a instituição precoce da terapêutica preferencialmente no fenótipo fibrinolítico, através do controlo cirúrgico das zonas lesadas, ressuscitação e terapêutica de substituição com concentrados de plaquetas, fibrinogénio e fatores de coagulação.<sup>40</sup>



**Figura 3: Mecanismos desencadeantes da CID em situações de trauma. Adaptado de <sup>40</sup>.** A figura demonstra os mecanismos que levam à CID no fenótipo fibrinolítico na fase inicial do trauma, que, com o passar do tempo se torna em CID com fenótipo trombótico. A hipotermia tem um papel modesto na alteração do fenótipo da CID. A acidose resultante da hipóxia induzida choque hemorrágico se for severa ( $\text{pH} < 7,1$ ), pode afetar a gravidade da CID.

#### **CID, Coagulação Intravascular Disseminada.**

A CID relacionada com situações traumáticas é habitualmente controlada e, caso não seja tratada adequadamente, pode converter-se em CID descontrolada.<sup>40</sup>

Para avaliar a severidade do trauma, os doentes são avaliados pela escala de APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*).<sup>21</sup>

Em contexto de trauma o doente que desenvolva CID numa fase inicial, esta CID continua a progredir. A sépsis também está envolvida na patogénese da CID numa fase tardia de trauma.<sup>21</sup> Durante a fase tardia da CID, a incidência de sépsis é inferior a 10%.<sup>40</sup>

### **4.3. Patologia ginecológica**

Nos casos em que a CID se deve a patologia do foro ginecológico esta pertence, na grande maioria dos casos, ao grupo da CID controlada.<sup>40</sup>

#### 4.4. Complicações obstétricas

CID por causas obstétricas é uma complicação muito grave, mas pouco frequente da gravidez, estando associada a elevada mortalidade materna (cerca de 33% nos países em desenvolvimento<sup>28</sup>) e moderada mortalidade perinatal (5%<sup>39</sup>). A principal causa de CID é a eclâmpsia, ocorrendo em cerca de 70% dos casos. Pensa-se que esta elevada incidência se deve ao fato destas doentes, quando observadas, já se encontrarem num estado muito grave.<sup>29</sup> O descolamento da placenta ocupa o segundo lugar da etiologia da CID seguida da sépsis induzida pelo abortamento.<sup>29</sup> Outras etiologias associadas a maior risco de CID são placenta prévia,<sup>29</sup> a hemorragia pós parto e embolia do líquido amniótico.<sup>35</sup>

Durante a gravidez verificam-se alterações fisiológicas dos vários parâmetros da coagulação. A grávida encontra-se num estado pró-trombótico mais ativo devido ao aumento de fibrinogénio, dos fatores VII (4200%), VIII e X, e do fator de von Willebrand (FvW), mediados pela libertação de fosfolípidos. Este estado correlaciona-se com uma proteção aumentada contra as perdas de sangue durante e após o parto<sup>28,35</sup>. Fragmentos de protrombina, complexos de trombina-antitrombina (TAT), IFT, resistência à proteína C ativada (PCA) e inibidor da protease z-dependente (IPZ) encontram-se também aumentados.<sup>28</sup> O IPZ, ao inativar o FXa (apenas na presença da proteína Z) provoca a queda da atividade anticoagulante, especialmente da proteína S (livre ou complexada com a proteína C), verificando-se uma diminuição de cerca de 55% desde o primeiro trimestre que se mantém até ao final da gravidez.<sup>28</sup>

A resistência à PCA não associada a mutações do fator V de Leiden está presente em cerca de 40% das grávidas, e pode estar relacionada, para além de outros mecanismos ainda não definidos, a um aumento da atividade do fator VIII ou à diminuição da atividade da proteína S.<sup>28</sup>

Nas complicações obstétricas, a hipoxia e a hipovolémia resultantes provocam uma resposta por parte do endotélio da decídua com expressão do *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) que provoca um aumento da expressão e libertação de FT para a corrente sanguínea.<sup>10,28</sup> Estes fenómenos cursam com ativação da cascata da coagulação que leva a deposição de fibrinogénio nos vasos seguida da sua degradação estimulando a fibrinólise.<sup>28</sup>

Apesar das complicações obstétricas provocarem CID de forma localizada, deve ser sempre pesquisada a CID sistémica, pois ignorar esta situação pode piorar significativamente o prognóstico das doentes. A hemorragia pós-parto é uma complicação que se não for tratada a tempo com transfusões maciças pode evoluir para uma coagulopatia sistémica.<sup>39</sup>

A disrupção placentária é uma emergência obstétrica, e é a causa principal de mortalidade e morbidade perinatal e materna (37%)<sup>5,27</sup> que condiciona a falência hemostática resultando em CID aguda. A gravidade é proporcional ao grau de descolamento.<sup>10</sup> A placenta e o útero libertam uma enorme quantidade de substâncias pró-coagulantes, como a tromboplastina, resultando na ativação da via fibrinolítica.<sup>28</sup> O descolamento placentar ocorre em 0,2-0,4% das gestações, mas em apenas 10% destas o descolamento está associado a CID.<sup>10</sup>

A pré-eclampsia (14%)<sup>27,28</sup> associada à síndrome de HELLP pode ser identificada nos quadros clínicos mais graves, estando associada a CID em 35% dos casos.<sup>28</sup> Nestas grávidas, verificou-se uma diminuição dos níveis séricos de PAI-2 associados a um aumento do consumo das plaquetas originando a trombocitopenia.<sup>28</sup>

A CID crónica pode encontrar-se numa síndrome de morte fetal que se caracteriza por um quadro de morte fetal intrauterina (25%) com feto retido por mais de 5 semanas. Neste caso a tromboplastina é libertada pelo feto consumindo o fibrinogénio da placenta e do sistema intravascular que, associada à ativação plaquetar materna provoca ativação da

coagulação.<sup>28</sup> Nestas gravidezes o líquido amniótico apresenta uma maior concentração de fator tecidual.<sup>28</sup>

As infecções intrauterinas são uma causa importante de morbimortalidade.<sup>28</sup> O abortamento séptico e as infecções pós-parto são mais frequentes nos países em desenvolvimento. Por outro lado, estas infecções podem manifestar-se por um quadro hemorrágico devido à libertação de citocinas inflamatórias tais como Il-6, Il-8, e TNF que, como já foi discutido ativa a coagulação através da ativação do FT. Com a inibição dos anticoagulantes naturais tais como a AT, PC, PS e APC, ocorre também a deposição de fibrinogénio na microvasculatura. O aumento inicial de plasminogénio é suprimido devido ao aumento de PAI-1.<sup>28</sup>

O líquido amniótico é capaz de ativar a coagulação *in vitro*.<sup>10</sup> A embolia do líquido amniótico (ELA) pode ocorrer durante as várias fases do parto, seja por via vaginal ou cesariana. Este fenómeno pode ocorrer também no período de pós-parto imediato assim como no pré-parto (13%).<sup>5,28</sup> Uma gravidez de risco predispõe mais facilmente para o surgimento da embolia, sendo os fatores predisponentes a idade avançada da grávida, gravidez múltipla, eclâmpsia, polihidrâmnios, descolamento da placenta e rotura uterina.<sup>28</sup> Apesar de muito estudada, a etiologia da CID nestas situações permanece inconclusiva. Pensa-se que a ELA provoca uma coagulopatia de consumo não havendo evidências de que ocorra fibrinólise.<sup>28</sup> A rotura simultânea das membranas e dos vasos uterinos provoca a entrada do LA na circulação materna causando vasoespasmo pulmonar cursando com bloqueio destes vasos. Inicialmente verifica-se insuficiência cardíaca direita que é seguida por falência cardíaca esquerda.<sup>28</sup>

Durante o terceiro trimestre de gravidez e, por vezes também no segundo pode ocorrer esteatose hepática aguda na grávida (EHAG). Em 50% destes casos estão presentes anomalias da coagulação, nomeadamente diminuição marcada da AT que não é corrigida pela administração de concentrados deste produto.<sup>28</sup>

Quando, sem qualquer patologia de base associada, durante ou imediatamente após o parto (num espaço de 14 horas), a grávida sofre de perdas sanguíneas de pelo menos 1500ml, estamos perante uma hemorragia primária pós parto maciça (HPP). Este quadro encontra-se normalmente associado a placenta prévia, descolamento da placenta, placenta aderente, EHAG ou trauma cirúrgico. A HPP é uma causa comum de CID com incidência de entre 0,15% a 1,5%. O mecanismo fisiopatológico é semelhante ao supracitado para as complicações obstétricas. Apesar de tentar corrigir a hemorragia, a transfusão de sangue ou plasma piora os defeitos funcionais nas plaquetas aumentando a trombocitopenia.<sup>28</sup>

#### **4.5. Patologia maligna**

Doentes com tumores sólidos ou patologia oncológica do foro hematológico estão mais vulneráveis aos fatores de risco e desencadeantes da CID<sup>27,47,48</sup> que podem agravar os fenómenos hemorrágicos e trombóticos devido à presença de FT nas células cancerígenas.<sup>10,23</sup> As células presentes nos tumores podem expressar diferentes moléculas pró-coagulantes incluindo fator tecidual e pró coagulante cancerígeno, uma protease de cisteína com propriedades ativadoras do FX.

Vários casos de leucemias agudas tem sido descritos com desencadeantes de CID.

Em doentes com leucemia mieloide aguda (LMA), 32% destes tinham CID. Na leucemia linfóide aguda (LLA), a CID foi diagnosticada em 15-20%. Alguns estudos indicam que a incidência de CID nos doentes com leucemia aguda (LA) pode vir a aumentar durante a indução da remissão do tumor pela quimioterapia. Nos doentes com leucemia promielocítica aguda (LPA), a CID está presente<sup>49</sup> em mais de 90% dos doentes ao diagnóstico ou após o início da indução da remissão.<sup>10</sup>

Apesar de extremamente rara, a CID pode ser uma complicação do carcinoma colo-rectal tendo um péssimo prognóstico.<sup>33</sup>

#### **4.6. Alterações vasculares**

Os hemangiomas gigantes (Síndrome de *Kasabach-Merrit*) ou aneurismas dos grandes vasos (por exemplo da artéria aorta) <sup>5,23,27</sup> são das causas mais raras de CID. Nos aneurismas da aorta, o consumo de plaquetas e fibrinogénio pode levar a alterações na coagulação e hemorragias. Cerca de 40% dos casos apresentam níveis elevados de produtos de degradação da fibrina mas apenas 4% destes apresentaram evidências laboratoriais de CID ou hemorragia.

10

Também os hemangiomas cavernosos gigantes, tumores benignos em recém-nascidos ou crianças, constituídos por massas tortuosas de tecido vascular anómalo, conduzem ao sequestro e consumo de plaquetas e fibrinogénio e, conseqüentemente, ao surgimento de hemorragias <sup>5,10,23</sup>, havendo benefício na realização de esclerose dos mesmos. <sup>50</sup>

#### **4.7. Reações a tóxicos ou mordidas de cobra**

As víboras e cascavéis podem produzir uma coagulopatia semelhante à CID devido ao seu veneno. Curiosamente, as vítimas de mordedura de cobra apresentam apenas algumas alterações laboratoriais compatíveis com CID, não sendo, contudo habitual apresentarem hemorragias ou fenómenos trombóticos. <sup>5,10,27</sup>

O *chromated copper arsenate* (CCA), usado como conservador da madeira ao ser ingerido está associado a CID seguida de falência multiorgânica e, por isso, o seu uso é proibido em alguns países. <sup>51</sup>

Outros tóxicos podem ser obtidos pelo uso de drogas recreacionais, reações severas a transfusões sanguíneas e rejeição de transplantes. <sup>5,23,27</sup>

#### **4.8.Reações a rifampicina**

A administração de rifampicina de modo intermitente pode provocar no doente reações alérgicas graves, como anemia hemolítica ou insuficiência renal aguda e CID recorrente.<sup>52</sup>

Um estudo em doentes leprosos que necessitaram de terapêutica intermitente com rifampicina descreveu que as reações de CID se faziam acompanhar de febre, hipotensão, vômitos, e dores abdominais algumas horas após a toma do fármaco.<sup>52</sup>

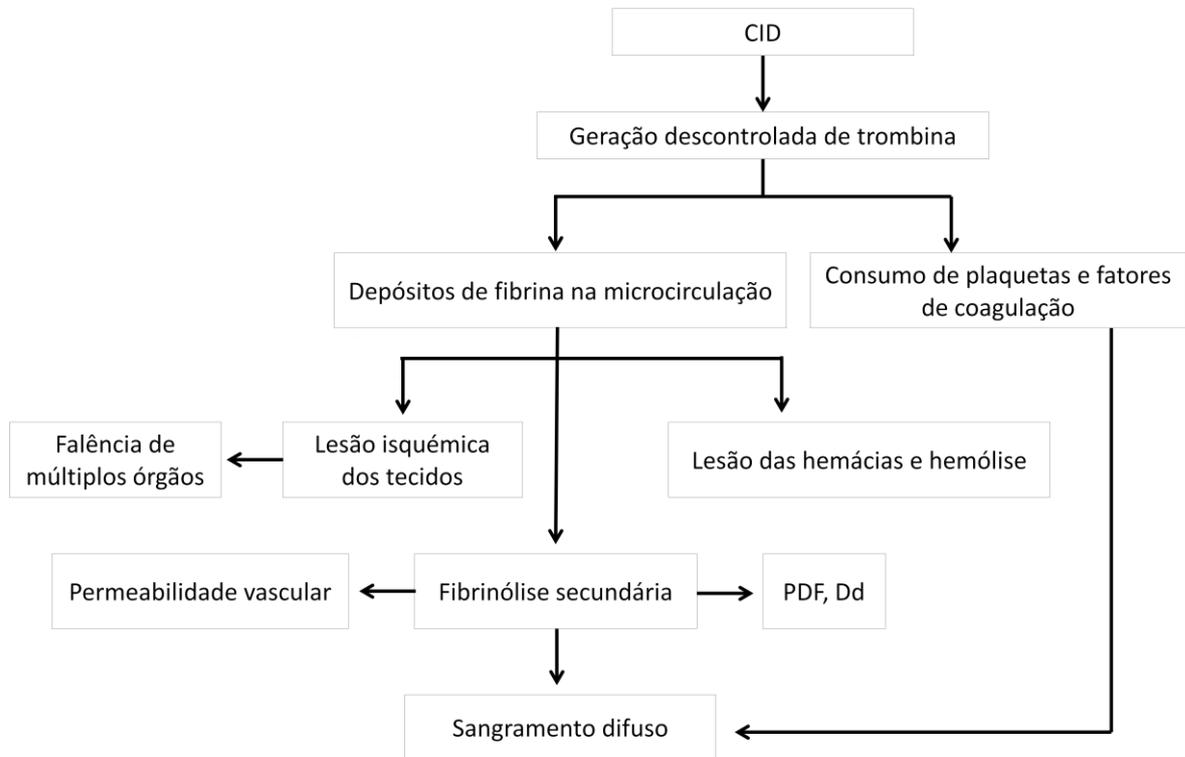
Quando se efetua a terapêutica contínua com este fármaco não é esperado que as reações acima descritas ocorram.<sup>52</sup>

#### **4.9.Destruição de órgãos**

Falência hepática aguda<sup>5,23</sup> ou icterícia obstrutiva<sup>23</sup>, pancreatite severa, necrose tecidual ou rabdomiólise<sup>5,23,27</sup>, podem cursar com um quadro de CID.

## 5. Fisiopatologia da CID

A Figura 4 resume os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CID que serão abordados em maior pormenor de seguida.



**Figura 4: Patogénese da CID. Adaptado de** <sup>32</sup>

**As interações entre os sistemas da coagulação e fibrinolítico provocam trombose na microcirculação de pacientes com CID. A geração descontrolada de fibrina provoca depósitos de fibrina nos vasos de pequeno calibre levando a lesão isquémica dos tecidos e hemólise. Ao mesmo tempo que se dá a deposição de fibrina, o consumo excessivo de plaquetas e fatores da coagulação, juntamente com a fibrinólise secundária provocam hemorragias difusas.**

**CID, Coagulação Intravascular Disseminada.**

## 5.1. Patogenia

A CID, denominada também de coagulopatia de consumo devido à hiperatividade dos fatores da coagulação até ao seu esgotamento, cursa com atividade descontrolada da trombina, destruição das plaquetas e ativação da fibrinólise.<sup>2,3,44,53</sup>

Apesar das inúmeras etiologias, todas partilham vias fisiopatológicas semelhantes que se destacam em alguns pontos principais. A CID resulta de dois fatores-chave, a trombina e a plasmina.<sup>2,27</sup> A coagulação, fibrinólise, sistema calcitreína-cinina, vias do complemento e processos inflamatórios estão suprarregulados.<sup>1,10</sup>

Os mecanismos responsáveis pela ativação da cascata da coagulação que despoletam a CID são a libertação de FT para a circulação, a lesão generalizada do endotélio, a exposição de fosfolípidos plaquetares<sup>29,32</sup>, os fragmentos de células, a libertação de mediadores inflamatórios e de proteínas da coagulação.<sup>10</sup> As anomalias no FvW também contribuem para a lesão do endotélio, contudo, a fisiopatologia e relevância da ADAMST13 continua desconhecida. Um estudo concluiu que, na sépsis, os multímeros de ULVWF são clivados mais lentamente da circulação sanguínea devido à deficiência funcional da ADAMTS13, que em parte se deve a mecanismos relacionados com a inibição da Il-6. Contudo o estudo revelou que esses mecanismos eram independentes da CID. Assim, vão-se formando espontaneamente trombos na microvasculatura culminando com falência multiorgânica.<sup>26</sup>

A geração descontrolada de trombina, conseqüente à ativação da coagulação, leva à formação de fibrina. A supressão simultânea da ação dos anticoagulantes fisiológicos e da fibrinólise acelera o processo de formação de microtrombos na vasculatura<sup>27,39</sup> que provoca obstrução e comprometimento do suprimento sanguíneo a determinados órgãos. A intensidade e duração da deposição de fibrina pode condicionar a falência orgânica;<sup>3,10,20</sup> A elastase neutrofílica tem também um papel importante no desenvolvimento da CID.<sup>54</sup>

Simultaneamente, a fibrinólise é ativada e os fragmentos de fibrina, os D-dímeros (Dd), são libertados e depositados na circulação comportando-se como antigénios que podem desencadear uma resposta inflamatória. Esta síndrome é agravada ainda mais pela hiperfibrinólise secundária.<sup>32</sup>

A ativação desregulada e aumentada da cascata de coagulação e de outros fatores tais como proteínas inibidoras da coagulação e inibidores das proteases e a fibrinólise secundária resulta, por outro lado, num consumo exagerado de fatores de coagulação e de plaquetas, que por não serem compensados resultam em hemorragias generalizadas.<sup>3,10,20</sup>

### **5.1.1. Formação acelerada do trombo via FT**

A fonte mais significativa de FT não é clara pois este fator é expresso por células mononucleares quando expostas às citocinas pró-inflamatórias, especialmente a Il-6, mas também é expresso pelas células endoteliais e pelas células cancerígenas.<sup>13</sup>

Alterações na permeabilidade capilar ou lesão direta expõem o FT às citocinas ou a expressão do FT nos monócitos desencadeiam a cascata de coagulação. A inibição deste leva à anulação completa dos mecanismos responsáveis pela CID (inibição da endotoxina ou inibição da geração de trombina induzida pelos microrganismos)<sup>10,13,20</sup> tendo sido isto comprovado por estudos que ao inibirem o FT utilizando um anticorpo monoclonal observaram diminuição da intensidade da CID.<sup>13</sup>

### **5.1.2. Supressão da ação dos anticoagulantes endógenos**

Nos doentes em estado grave e com CID, a maioria das principais vias anticoagulantes [antitrombina III (ATIII), Proteína C e inibidor do FT (IVFT)] estão diminuídas<sup>9,10,13,20</sup> devido ao seu rápido consumo, por redução da síntese hepática, hemorragias e remoção destes pelo sistema reticulo-endotelial.<sup>13</sup>

Os níveis plasmáticos de ATIII, o mais importante inibidor da trombina, encontram-se muito reduzidos, devido ao seu consumo, à sua degradação pela elastase derivada dos neutrófilos ativados e à síntese desproporcionada. A diminuição significativa do sistema de produção da PC compromete ainda mais a regulação da coagulação. A debilidade do mecanismo de anti-coagulação deve-se à diminuição da síntese de PC, à inibição da trombosmodulina endotelial através de citocinas e à redução da concentração da fração livre da proteína S, sendo esta proteína um cofator essencial. Há assim uma diminuição da ativação da PC.<sup>13</sup>

Parece haver também um desequilíbrio da função do IFT em relação ao aumento do FT. Todas estas vias da anti-coagulação, estão ligadas de alguma maneira ao endotélio explicando a deficiência dos mecanismos de anti-coagulação na perturbação e disfunção das células endoteliais.<sup>10,20</sup> A quantidade de IFT é insuficiente na CID e por isso pensa-se que a sua administração exógena possa ser benéfico.<sup>13</sup>

A ATIII, ao ligar-se irreversivelmente à trombina, leva a *clearance* hepática e inibe o FXa, e alguns estudos sugerem que o FT-FVIIa e FIXa também são inibidos. Por prevenir a quimiotaxia, expressão do FT e a libertação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, a AT é um composto também inflamatório que na CID está inativo.<sup>13</sup>

### **5.1.3. Inflamação e vias da coagulação**

Vários estudos estruturais e funcionais demonstraram e clarificaram a estreita relação entre a coagulação e a inflamação.<sup>20</sup> Na CID os fenómenos de coagulação e inflamação são mediados pela *high mobility group box 1* (HMGB1)<sup>6</sup>, uma proteína nuclear que organiza e regula a transcrição celular.<sup>55</sup> Na lesão do endotélio, as citocinas e quimiocinas provocam a ativação sistémica da coagulação e inflamação, como mencionado.<sup>13</sup> Por outro lado, a inflamação provoca inibição dos anticoagulantes fisiológicos, das vias fibrinolíticas e anti-

inflamatórias.<sup>13</sup> A PCA, um importante zimogénio<sup>36</sup> antitrombótico e anti-inflamatório natural<sup>14,27</sup>, é convertido na sua forma ativa pela trombomodulina.<sup>13,23,36</sup> A PCA inativa o TNF- $\alpha$  e as interleucinas pró-inflamatórias. A expressão da trombomodulina encontra-se diminuída devido à ação das citocinas.<sup>13</sup>

Assim, na CID os sinais pró-inflamatórios e pró-coagulantes estão ativados devido à libertação de Il-6, TNF-alfa, Il-1 entre outros, que promovem a expressão do FT, seguidos de fibrinólise insuficiente devida ao PAI-I.<sup>10,20</sup> A Il-6 ativa as plaquetas e permite a interação entre a via inflamatória sistémica e da coagulação.<sup>13</sup>

As citocinas anti-inflamatórias Il-4, Il-10, Il-13, antagonista da Il-1 (Il-1a) e TNF respondem ao TNF-alfa regulando a resposta inflamatória, são insuficientes perante uma inflamação sistémica devido às variações do endotélio e leucócitos nos diferentes compartimentos humanos.<sup>13</sup>

No entanto, o papel da inflamação e das micropartículas (MP) na fisiopatologia da CID ainda não está bem entendido.<sup>1</sup> As MP constituem pequenas partes de fragmentos vesiculares de fosfolípidos pró-coagulantes libertados durante a apoptose celular. Apresentam diferentes fenótipos tendo sido já encontradas nas plaquetas, endotélio, leucócitos e macrófagos. São libertadas em situação de *stress*, de ativação plaquetar, de ativação do complemento ou, como referido, na apoptose<sup>1</sup>, tendo um papel importante na ativação da hemostase e resposta inflamatória nesta síndrome.<sup>1</sup> Níveis superiores a 20nmol/L estão associados a fenómenos trombóticos, cardiovasculares e oncológicos, enquanto níveis inferiores a 5nmol/L são considerados normais.

Assim, a CID é uma das mais complexas síndromes na qual as proteases têm um papel importante.<sup>1</sup> Para além da ativação da coagulação pelos zimogéneos das proteínas, as proteases responsáveis pela coagulação também interagem com recetores específicos nas células. São assim, despoletadas vias de sinalização que levam à formação de mediadores pró-

inflamatórios.<sup>11</sup> Um estudo demonstrou que a infusão intravenosa de FT em voluntários condiciona um aumento dos níveis plasmáticos das interleucinas. Verificou-se, por isso, que muitas protéases responsáveis pela coagulação induzem mediadores pró-inflamatórios que por sua vez aumentam a atividade pró-coagulante amplificando em larga escala o processo de consumo.<sup>10</sup>

#### **5.1.4. Fibrinólise insuficiente**

Como representado na Figura 2, os níveis aumentados de PAI-1 suprimem a plasmina e impedem uma fibrinólise adequada prolongando a CID.<sup>10,13,20</sup>

### **6. Manifestações Clínicas**

A CID não é um diagnóstico mas sim uma síndrome<sup>2,23</sup> que, apesar dos inúmeros avanços diagnósticos e terapêuticos, continua a apresentar uma taxa de mortalidade inaceitavelmente elevada.<sup>5,15</sup>

A CID apresenta diversas formas clínicas<sup>2,23,29,40</sup> que resultam dos vários compostos presentes na circulação sanguínea.<sup>27</sup> As inúmeras apresentações da CID podem ser confusas particularmente porque, por vezes há situações em que não são disseminadas, intravasculares ou relacionados sequer com alterações na coagulação.<sup>2,10</sup> A clínica varia de acordo com a etiologia, a qual desencadeia diferentes vias de geração de trombina, e com o órgão afetado.<sup>14,27</sup> Varia também segundo o padrão genético do hospedeiro assim como as sequelas da patologia.<sup>5</sup>

Existem muitas síndromes que têm o mesmo quadro da CID seja ele semiológico ou laboratorial. A Tabela 2 mostra algumas dessas síndromes e como é que estas se distinguem da CID.<sup>10</sup>

**Tabela 2: Diagnóstico diferencial de suspeita de CID. Adaptado de <sup>10</sup>**

Diagnóstico diferencial	Pistas diagnósticas adicionais
CID	PT e aPTT prolongados, produtos de degradação de fibrina aumentados, níveis baixos de fatores anticoagulantes fisiológicos (antitrombina, proteína C)
Hemorragia maciça	Hemorragia grave, hemoglobina baixa, PT e aPTT prolongados
Microangiopatia trombótica	Esquizócitos no esfregaço sanguíneo, hemólise coombs-negativa, febre, sintomas neurológicos, insuficiência renal, níveis baixos de ADAMTS13, PT e aPTT normais
Trombocitopenia induzida pela heparina	Uso de heparina, trombose arterial ou venosa, teste TIH positivo (usualmente ELISA para anticorpos heparina - fator IV plaquetas), elevação <i>rebound</i> de plaquetas após cessação de heparina, tempos de coagulação usualmente normais, PT normal (Aptt pode estar prolongado devido à heparina)
Défice vitamina K	PT prolongado, APTT normal ou ligeiramente prolongado, Contagem plaquetar normal
Insuficiência hepática	PT e aPTT prolongados, Contagem plaquetar diminuída, alterações provas hepáticas, hiperesplenismo, icterícia

Como supracitado, ao contrário dos doentes com patologia aguda e CID complicada, outros podem ter manifestações ligeiras ou apresentar patologia subclínica manifestada apenas através de anomalias em exames laboratoriais.<sup>3</sup> O quadro clínico de CID subaguda ou crónica é exemplificado por um estado crónico de hipercoagulabilidade que acompanha um quadro de malignidade especialmente nos casos de adenocarcinomas.<sup>10,14,38</sup>

A CID pode variar desde uma coagulopatia aguda e grave a uma situação subaguda ou mesmo crónica.<sup>10,23,29</sup> Por exemplo, a forma aguda de CID ocorre habitualmente após descolamento da placenta, embolia por líquido amniótico e eclâmpsia enquanto a CID crónica pode ocorrer devido a retenção de feto morto ou nos hemangiomas.<sup>29</sup> Quando uma grande

quantidade de FT entra na corrente sanguínea por um curto espaço de tempo, ocorre CID aguda devido à sobrecarga imposta ao organismo para restabelecer os níveis de fatores de coagulação.<sup>23</sup> Quando o organismo é exposto a uma quantidade menor de FT, este é menos estimulado permitindo a compensação com fatores de coagulação e plaquetas resultando em CID crónica.<sup>23</sup>

Apesar da via de ativação do FT ser a mesma, a CID pode apresentar dois fenótipos opostos, fibrinolítico, que se associa a um quadro hemorrágico, e antifibrinolítico, em que predomina um quadro trombótico, como resumido na Tabela 3.<sup>2,4,21,47</sup> Por vezes o doente manifesta ambos os fenótipos evoluindo habitualmente para disfunção orgânica resultando numa mortalidade e morbidade aumentadas.<sup>5,14,23</sup> O fenótipo hemorrágico, causa frequente de admissão na unidade de cuidados intensivos (UCI),<sup>3,5</sup> é habitualmente agudo e com hemorragias em múltiplos locais. A reação de hemólise da transfusão por incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO e a Síndrome de *Trousseau* representam exemplos de fenótipos hemorrágico e trombótico, respetivamente.<sup>14</sup> O fenótipo hemorrágico mais frequente na CID ocorre na leucemia promielocítica aguda, contrariamente à sépsis que, devida à ativação precoce da via pró-trombótica, apresenta um fenótipo trombótico.<sup>14,27</sup>

**Tabela 3: Achados clínicos na CID. Adaptado de <sup>14</sup>.**

---

**Hemorragia**

Hemorragia extensa da pele e da membrana mucosa

Hemorragia por incisões cirúrgicas, feridas, cateter ou locais de punções venosas

**Trombose**

Púrpura fulminante

Acrocianose periférica

Alterações pregangrenosas nos dedos, genitais e nariz

---

CID, Coagulação Intravascular Disseminada

A CID pode também ser sistémica, no caso de trauma e sépsis, ou localizada no caso de complicações obstétricas, trombose da artéria aórtica, entre outras.<sup>14</sup>

A ISTH definiu que a CID pode ser compensada ou descompensada.<sup>40</sup> Na Tabela 4, está descrita a classificação clinicopatológica da CID. Na CID controlada a desregulação do endotélio é rapidamente regulada, sendo necessário apenas tratar a sua etiologia.<sup>40</sup> No caso de estarmos perante CID descontrolada verifica-se não só a degradação do sistema regulador do endotélio mas também dos seus fatores reguladores.<sup>40</sup>

**Tabela 4: Classificação clinicopatológica da CID. Adaptado de <sup>27</sup>.**

---

#### **CID Compensada**

##### *Características clínicas*

- As da doença de base
- Sem hemorragia ou disfunção de órgãos

##### *Alterações laboratoriais*

- TP e aPTT normais
- Fibrinogénio elevado
- Valores plaquetas normais ou elevados
- Presença de produtos de degradação de fibrina/fibrinogénio

#### **CID Não evidente**

##### *Características clínicas*

- As da doença de base
- Disfunção precoce de órgãos a partir do início do micro-trombo

##### *Alterações laboratoriais*

- TP e aPTT normais ou diminuídos
- Fibrinogénio diminuído
- Contagem plaquetar diminuída
- Presença de produtos de degradação de fibrina

#### **CID Evidente**

##### *Características clínicas*

- As da doença de base
  - Hemorragia cirúrgica ou punção venosa
-

- Hemorragia de órgãos como pulmões, glândulas suprarrenais
- Isquemia orgânica por micro-trombos
- Falência multi-orgânica

#### *Alterações laboratoriais*

- TP e aPTT prolongados
  - Fibrinogénio diminuído
  - Contagem plaquetar diminuída
  - Presença de fibrinogénio / produtos de degradação de fibrina
- 

## **7. Métodos de diagnóstico**

Um quadro clínico sugestivo associado a uma patologia de base que, potencialmente possa desencadear CID, condiciona um elevado grau de suspeição desta síndrome.<sup>3</sup> Devem estar presentes sintomas ou sinais de trombose, hemorragia ou ambos.<sup>23</sup> Na CID aguda as alterações clínicas e laboratoriais ocorrem rapidamente e são facilmente identificáveis.<sup>5,29</sup> Contudo, parâmetros analíticos dentro da normalidade não devem, por si só, excluir uma coagulopatia de consumo.<sup>4,5</sup> Assim, o diagnóstico é clínico e os exames laboratoriais são utilizados como peças para confirmação do diagnóstico<sup>14,23</sup> e devem ter em conta o contexto clínico.<sup>19</sup>

A CID deve ser monitorizada e avaliada sistematicamente com exames laboratoriais que sejam específicos, sensíveis e acessíveis, pois a sua dinâmica varia com o tempo.<sup>20,40</sup> Até à data não foi demonstrado que um só teste seja suficiente para diagnosticar ou excluir a CID. Assim recorre-se a uma série de testes laboratoriais e critérios de diagnóstico, que constituem sistemas de diagnóstico, para permitir uma identificação fidedigna desta síndrome.<sup>20,28,52</sup> Existem três sistemas de diagnóstico através de pontuações para a CID. O sistema a usar deverá ser o que se baseia no entendimento de todas as componentes diagnósticas.<sup>20</sup>

Como a CID tem por base a perda do equilíbrio dinâmico entre a via da trombina e plasmina, os testes laboratoriais podem ser os que avaliam as vias pró-coagulantes e a via

fibrinolítica, e os testes laboratoriais globais.<sup>28,35,40</sup> A identificação de biomarcadores da formação da trombina pode ajudar a identificar o início da CID podendo, por essa razão, também ser uma arma terapêutica.<sup>5</sup> As anomalias laboratoriais mais frequentes estão demonstradas na Tabela 5. Elas são PDF aumentados, tempo de protrombina (TP), tempo de trombotoplastina parcial ativada (aPTT) e tempo de trombina prolongados, e concentração de fibrinogénio diminuída.<sup>2,4</sup>

Cada doente apresenta uma resposta diferente a agressões, sendo este fator importante para perceber a fisiopatologia da CID tornando assim o seu diagnóstico mais complexo.<sup>40</sup>

Devido ao seu diagnóstico difícil, este pode ser realizado tardiamente quando já ocorreram danos irreversíveis.<sup>27,56</sup> O diagnóstico torna-se ainda mais difícil caso estejamos perante um caso de CID compensada pela ausência de anomalias laboratoriais<sup>27</sup> ou nos casos em que a clínica não se correlaciona com o estado clínico do doente.<sup>4</sup> Com o objetivo de planejar uma estratégia terapêutica eficaz, é fundamental diagnosticar a CID quando esta não está completamente estabelecida ou em fase compensada.<sup>12,27,31</sup>

Apesar de serem necessários mais estudos, tem-se dado ênfase aos processos inflamatórios que ocorrem na CID para obter métodos de diagnóstico mais específicos.<sup>5</sup>

**Tabela 5: Alterações de valores laboratoriais de rotina na CID. Adaptado de <sup>10</sup>.**

Teste	Alteração	Outras causas que contribuem para este resultado (além de CID)
Contagem de plaquetas	Diminuído	Sépsis, produção alterada, perda maciça de sangue, Heparina, hipersplenismo
Tempo protrombina	Prolongado	Défice vitamina K, falência hepática, perda maciça de sangue
aPTT	Prolongado	Falência hepática, Heparina, perda maciça de sangue
Produtos de degradação de fibrina	Elevado	Cirurgia, trauma, infecção, hematoma
Inibidores de protease	Diminuído	Falência hepática, extravasamento capilar

### 7.1. Contagem de plaquetas

A trombocitopenia ( $<150 \times 10^9/L^{19}$ ) é um importante marcador diagnóstico que clinicamente traduz um risco aumentado de hemorragia.<sup>4,5,10,11,23,32,38,57</sup> Neste quadro é devida à ativação das plaquetas pelas endotoxinas e é também devida à liberação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>28</sup>

Apresenta elevada sensibilidade<sup>14,23</sup> e baixa especificidade<sup>10,11,14,23</sup>, pois pode ser devida a outras condições como patologia hepática, induzida pela heparina (TIH), Trombocitopenia Imune Primária (TIP), patologia maligna, entre outras.<sup>23,57</sup> Em doentes com clínica atípica, devem ser excluídas outras causas de trombocitopenia além da CID.<sup>20,57</sup>

Uma contagem de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L^{10,11}$  foi observada em cerca de 55% dos doentes com CID. Em vítimas de trauma ou que tenham sido submetidas a cirurgia, a incidência desta contagem de plaquetas é superior a 80% quando comparado com a população saudável<sup>11</sup>, contudo, apenas em cerca de 10 a 15% foi observada contagem de plaquetas

inferior a  $50 \times 10^9/L$ . Estes doentes apresentam um risco de hemorragia de 4 a 5 vezes superior ao habitual, especialmente quando submetidos a terapêutica anticoagulante.<sup>11</sup> Por outro lado, nos doentes com trombocitopenia grave, apenas cerca de 35% apresentava CID.<sup>10,11</sup>

Devido à sua sensibilidade à trombina, as plaquetas são facilmente ativadas por esta.<sup>2,20</sup> Com a conseqüente adesão e agregação plaquetares há uma diminuição na contagem de plaquetas sendo este um marcador muito sensível para o diagnóstico de CID.<sup>20</sup>

A trombocitopenia parece ser uma manifestação tardia, no entanto num contexto de sépsis, a contagem de plaquetas diminui em estádios mais precoces.<sup>20</sup> Uma vez que os valores normais de plaquetas variam numa grande faixa, no início da CID a sua diminuição pode passar despercebida e por isso, mesmo que ainda em valores normais, uma descida progressiva da contagem plaquetar obtida por medidas consecutivas é mais importante para o diagnóstico.<sup>20</sup>

A trombocitopenia não está relacionada com o risco trombótico e por isso o doente não se encontra protegido contra este fenómeno.<sup>38</sup>

## **7.2. Tromboelastografia rotacional**

A tromboelastografia rotacional (ROTEM), uma nova técnica não invasiva<sup>2</sup>, oferece a possibilidade de avaliar a hemostase ao avaliar o processo de iniciação, formação, estabilização e lise do coágulo, documentando a interação das plaquetas e outras células sanguíneas com as proteínas da coagulação. As alterações viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação são registadas, fornecendo uma representação gráfica do processo de polimerização da fibrina e também da força do coágulo.<sup>58</sup>

A ROTEM como investiga situações de hiper ou hipocoagulabilidade<sup>59</sup>, tem sido usada especialmente na CID aguda. Contudo, a sua validade não foi ainda comprovada.<sup>2,10,11</sup>

Um estudo comprovou que o único teste para um diagnóstico preciso e precoce desta síndrome é o ROTEM, pois é o único que identifica os dois fenótipos da CID. Assim, pode ser possível prevenir a sua evolução para o fenótipo hemorrágico, cujo tratamento é muito mais difícil.<sup>2</sup> É um teste muito específico e útil também no diagnóstico em crianças.<sup>60</sup>

### **7.3. Marcadores da coagulação**

Na CID verifica-se um consumo excessivo de fatores de coagulação.<sup>5,10,11</sup>

Apesar de pouco precisos na tradução da hemostasia *in vivo*, o TP e aPTT, quando prolongados, traduzem uma diminuição dos fatores de coagulação sendo por isso muito usados no sistema de diagnóstico e seguimento da CID.<sup>5,11,18,20</sup> Nos doentes com CID o TP e aPTT estão prolongados em 95% dos casos, e caso o prolongamento seja superior a 1,5 vezes o controlo é preditor de risco hemorrágico.<sup>11</sup> É importante monitorizar a concentração de trombina.<sup>27</sup> Em alguns casos de CID, tem sido observado, um aPTT diminuído precocemente ou mesmo antes da CID se desenvolver.<sup>38</sup>

Na maioria das situações a análise da onda bifásica do aPTT revelou-se incapaz para a deteção de CID, no entanto a sensibilidade deste teste varia de acordo com a patologia de base sendo mais sensível em contexto de infeção, trauma e queimaduras, sendo por isso, nestas situações, uma peça muito importante para o diagnóstico.<sup>18</sup>

O aPTT permite a avaliação da via intrínseca da coagulação, nomeadamente o fator FVIII que é o único fator que aumenta na maioria dos doentes com CID. Este aumento deve-se à libertação do FvW pelo endotélio. Assim, por vezes verifica-se um encurtamento do aPTT nos doentes com CID devido à interação aumentada entre o endotélio e as plaquetas e consequente desenvolvimento de microangiopatia.<sup>11,20</sup>

Adicionalmente, a diminuição da função hepática, a deficiência de vitamina K ou a perda de proteínas de coagulação influencia a CID<sup>10,11,20</sup>.

O fibrinogénio, sendo um reagente de fase aguda, e apesar do consumo, os níveis plasmáticos pode manter-se entre os valores normais, como nos doentes com patologia inflamatória aguda como sépsis<sup>23, 11,23</sup>. Apresenta uma baixa sensibilidade (22%) mas uma alta especificidade (100%) no diagnóstico da CID sendo por isso útil a sua monitorização contínua.<sup>11,20,23</sup> Foi detetada hipofibrinogenemia apenas nos casos mais graves de CID<sup>5,10,14</sup> (cerca de um terço dos casos<sup>27</sup>) sendo, na maioria das vezes secundária ao estado inflamatório devido à patologia de base do doente.<sup>27</sup>

No doente com sépsis os níveis de trombomodulina solúvel circulante aumentam consideravelmente, e quanto maior estes níveis menor a taxa de mortalidade do doente.<sup>36</sup>

#### **7.4. Marcadores de fibrinólise**

Os produtos da degradação da fibrina (PDF) e os D-dímeros (Dd) detetados por testes de aglutinação ou *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), encontram-se elevados em 42% dos doentes internados na UCI, 80% de vítimas de trauma e 99% dos doentes com sépsis e CID.<sup>10,20</sup> São por isso de referência diagnóstica<sup>5,10,32</sup> e ajudam a confirmar que estamos na presença de fibrinólise acelerada devida à plasmina.<sup>14</sup> Os PDF traduzem melhor o ritmo da formação de fibrina.<sup>11</sup>

A análise quantitativa de D-dímeros (Dd) para o diagnóstico da CID foi convencionado pelo sistema ISTH.<sup>19</sup> Contudo, a maioria dos testes usados não distinguem Dd de ligações cruzadas de fibrina havendo por isso níveis de D-dímeros falsamente elevados o que diminui a especificidade deste teste<sup>10,11,20</sup> apesar de esta estar perto dos 100%<sup>14</sup>. A elevação dos Dd também se verifica noutras patologias como o trauma, a tromboembolia venosa ou a inflamação.<sup>10,11,20</sup> Contudo, os Dd permitem-nos diferenciar entre degradação de fibrina interligada e o fibrinogénio assim como os produtos resultantes da sua degradação.<sup>11,20</sup>

Devido à sua natureza, para termos um diagnóstico de certeza de CID, é necessário verificar-se sempre uma elevação destes marcadores.<sup>11,20</sup>

Está ainda por descobrir um teste que seja fidedigno na quantificação da fibrina solúvel no plasma pois, este composto, ao ser produzido apenas nos vasos, não é influenciado pela fibrina formada no sistema extravascular devido a trauma, inflamação local, etc<sup>11</sup>

Os PDF e Dd traduzem a trombose mediada pela trombina e a sua degradação pela plasmina que atua através da t-PA e da u-PA estando muito elevados cerca de 85 a 100%<sup>23</sup> dos doentes com CID, especialmente se associada a hiperfibrinólise.<sup>11,20,23</sup> Em doenças como embolia pulmonar, enfarte do miocárdio, doença renal, trombose venosa profunda ou trauma recente, os PDF e Dd encontram-se também aumentados<sup>23</sup> e por isso estas patologias devem ser excluídas.<sup>20</sup> Por serem produzidos no fígado e eliminados pelos rins, os PDF's são afetados pela função destes órgãos.<sup>11</sup>

A fraca estandardização, harmoniosidade e os diferentes *cutoffs* dos diversos testes comercializados tornam difícil saber qual o teste com maior valor preditivo da expressão dos Dd.<sup>20</sup>

Na CID associada a sépsis, a formação de PDF e Dd é mais discreta, pois a fibrinólise encontra-se inibida. A fibrinólise é insuficiente para combater a ativação sistémica da coagulação sendo esta uma das principais causas da MODS na CID.<sup>11,20</sup>

Apesar da fibrinólise secundária estar aumentada, testes como tempo de lise do coágulo vermelho ou tempo de lise do coágulo de euglobina podem ser normais. Por isso deve-se equacionar a possibilidade de estar perante resultados falso-positivos em doentes com níveis de fibrinogénio inferiores a 100 mg/dl.<sup>2</sup>

## **7.5. Inibidores naturais da coagulação**

Na CID há alterações em várias vias inibidoras da coagulação, a via da PC, IFT e AT com diminuição destes compostos.<sup>5,11</sup> Assim, a ativação da coagulação pode ser avaliada também pela AT ou PCA, estando diminuídos em 95% dos doentes com CID.<sup>11</sup> Esta diminuição da AT deve-se não só a consumo como a degradação pelos neutrófilos.<sup>11</sup>

O IFT, inibidor natural do complexo FT-FVIIa, está diminuído ligeiramente na CID sendo este incapaz de regular a inflamação sistémica durante este quadro clínico.<sup>11</sup>

## **7.6. Esfregaço de sangue periférico**

O esfregaço de sangue periférico (ESP) pode demonstrar esquizócitos em cerca de 50% dos casos de CID<sup>14,32</sup> sendo, contudo um achado pouco sensível e específico.<sup>61</sup> Ajuda a confirmar a trombocitopenia e, em caso de sépsis observa-se vacuolização dos polimorfonucleares (PMN) leucócitos.<sup>14,23</sup> Por vezes pode ser encontrado um número aumentado de plaquetas ou alteração na sua forma (plaquetas gigantes) devido ao seu grande *turnover* e à sua menor sobrevivência.<sup>23</sup>

## **7.7. Marcadores moleculares**

Após serem conhecidos os mecanismos da CID (formação da fibrina pela ação da trombina com posterior degradação pela ação da plasmina) foram desenvolvidos marcadores moleculares capazes de detetar a trombina e plasmina em diversas fases: formação, neutralização, e ativação.<sup>20</sup>

Alguns marcadores utilizados são o complexo trombina-antitrombina (TAT), complexo inibidor plasmina-plasmina (CIPP), fibrinopetido A (FPA). Estes permitem um diagnóstico muito sensível da CID.<sup>62</sup>

O fibrinopetido A (FPA) ativado pelo fibrinogénio pode ser também monitorizado.<sup>11</sup> Apesar da sua baixa especificidade, estes testes apresentam elevada sensibilidade no diagnóstico da CID estando já elevados numa situação de ligeira ativação da coagulação e aumentando até chegar ao seu máximo, já num quadro de CID.<sup>11,20</sup> Logo, são importantes para o diagnóstico precoce da CID pois a sua progressão permite prever se o quadro semiológico do doente evoluirá para CID.<sup>11,20</sup> Por serem muito caros, morosos, pouco disponíveis e por serem necessárias medições repetidas não são usados na prática clínica, sendo o seu uso muito limitado.<sup>11,20,27</sup> Assim, o diagnóstico de CID através de marcadores moleculares está ainda por validar de modo a ser usado universalmente.<sup>27</sup>

## **8. Sistemas de pontuação da CID**

Devido à sua baixa especificidade e sensibilidade, os testes anteriormente referidos não podem ser usados isoladamente no diagnóstico da CID, sendo por isso incluídos em diversos sistemas de pontuação permitindo uma avaliação mais objetiva do doente.<sup>27,28</sup>

O diagnóstico da CID é essencialmente clínico. Os resultados dos exames laboratoriais podem variar muito repentinamente de acordo com a situação clínica, sendo também pouco utilizados devido ao seu preço elevado, difícil execução e acesso.<sup>14,25</sup>

Um sistema de pontuação simples baseado em vários exames laboratoriais de rotina permite estabelecer ou rejeitar facilmente o diagnóstico de CID, bem como avaliar a sua gravidade e prognóstico.<sup>10,28,63</sup> Os exames laboratoriais de rotina normalmente utilizados são a contagem de plaquetas, o TP, o aTTP, o INR, o doseamento de PDFs, de Dd, e de fibrinogénio.<sup>3,4,30,35</sup>

Apesar de todas as suas potencialidades, estes sistemas apresentam algumas debilidades. Os sistemas de pontuação da CID foram criados com base em estudos realizados num escasso número de doentes, questionando-se o seu poder estatístico. Outra preocupação é que, mesmo

com a aplicação destes sistemas, continua a verificar-se uma elevada taxa de mortalidade nos doentes com CID, cuja causa de morte não está relacionada com a falência orgânica mas com microorganismos multirresistentes.<sup>63</sup> O fato de estes sistemas estarem virados principalmente para a patologia de consumo (consumo de fatores de coagulação ou plaquetas), não utilizando marcadores moleculares específicos da ativação da coagulação, torna-os insuficientes e pouco utilizados na prática clínica quotidiana.<sup>11</sup>

O uso de testes laboratoriais para o diagnóstico da CID foi proposto pelo sistema JMHW nos anos 80 do século XX<sup>12,63</sup> tendo o ISTH, proposto posteriormente os critérios diagnósticos de CID completamente estabelecida. Os diversos sistemas de diagnóstico propostos para a CID por diversas instituições como a JMHW, ISTH e JAAM serão abordados posteriormente.<sup>20,23,30,41</sup> Foram realizados algoritmos que, ao avaliar as alterações na coagulação sequencialmente permitem não só estabelecer o diagnóstico de CID completamente estabelecida, como também melhorar a capacidade diagnóstica de situações de coagulopatia precoce que pode vir a cursar com CID.<sup>9,11</sup>

Uma vez que o sistema de pontuação da CID apresenta já situações relacionadas com alterações hematológicas e disfunção orgânica, os dois últimos sistemas referidos (ISTH e JAAM) descartam a influência de patologias subjacentes, sintomas hematológicos ou disfunção orgânica no diagnóstico da CID.<sup>20</sup>

Para que o diagnóstico da CID tenha maior valor é necessário que o *score* seja avaliado independentemente de outros critérios de avaliação da gravidade do estado do doente.<sup>63</sup>

Uma vez que em todos os sistemas os parâmetros avaliados são semelhantes estes variam apenas na sensibilidade e especificidade.<sup>9,63</sup> Assim, sabe-se que os critérios do sistema JAAM são mais sensíveis que os critérios do sistema ISTH e JMHW na CID completamente estabelecida.<sup>63</sup>

Estes critérios podem ser aplicados universalmente, servindo também de plataforma para o estudo da CID.<sup>63</sup>

Está ainda por identificar um exame que seja *gold-standard* no diagnóstico da CID e, por isso, ter o melhor e mais válido sistema de pontuação possível é o objetivo atual.<sup>12</sup> Estes sistemas de diagnóstico não podem ser utilizados em Pediatria pois não foram ainda validados neste grupo. Apenas se sabe que são úteis para avaliar o prognóstico de crianças com CID devida a sépsis.<sup>3</sup>

Consoante o valor de *cutoff* escolhido para os valores de fibrinogénio ou dos PDFs, a sua especificidade e sensibilidade variam. No caso do fibrinogénio, quanto maior o *cutoff* (de <1 g/L para <1,5 g/L) maior a sensibilidade e menor a especificidade deste no diagnóstico da CID acontecendo o inverso com os PDF (de 10 µg/ml para 25 µg/ml). De modo a tornar estes sistemas de diagnóstico mais universais para poderem ser usados noutras especialidades clínicas, nomeadamente obstetrícia, os valores *cutoff* dos testes de coagulação deveriam ser alterados.<sup>35</sup>

## 8.1.ISTH

Vários estudos revelaram que os métodos de pontuação evidentes e não evidentes da ISTH permitem selecionar os doentes que necessitam de ser tratados<sup>20</sup> e concluíram que este sistema de pontuação também é válido para ser aplicado em doentes na UCI.<sup>26</sup>

Este sistema, tem uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 91%, utiliza a contagem de plaquetas, TP, fibrinogénio, bem como marcadores moleculares, que devem serem efetuados de forma seriada, e apresentando 5 passos cuja pontuação varia de 0 a 8.<sup>20,26</sup> O que distingue CID completamente estabelecida de CID não totalmente manifesta é uma pontuação de 5 (Figura 5).<sup>28,39</sup> A ISTH defende que um diagnóstico numa situação de CID não completamente estabelecida (score abaixo de 5) é mais eficaz e, por isso apresenta

critérios para identificar não só a CID completamente estabelecida e descompensada, mas também que permitam identificar uma situação em que a CID ainda não foi desencadeada.

<sup>11,20,30</sup> Este sistema possibilita um diagnóstico fidedigno nos casos de CID não completamente estabelecida, ao avaliar as alterações laboratoriais e os padrões anormais nos resultados.<sup>5</sup>

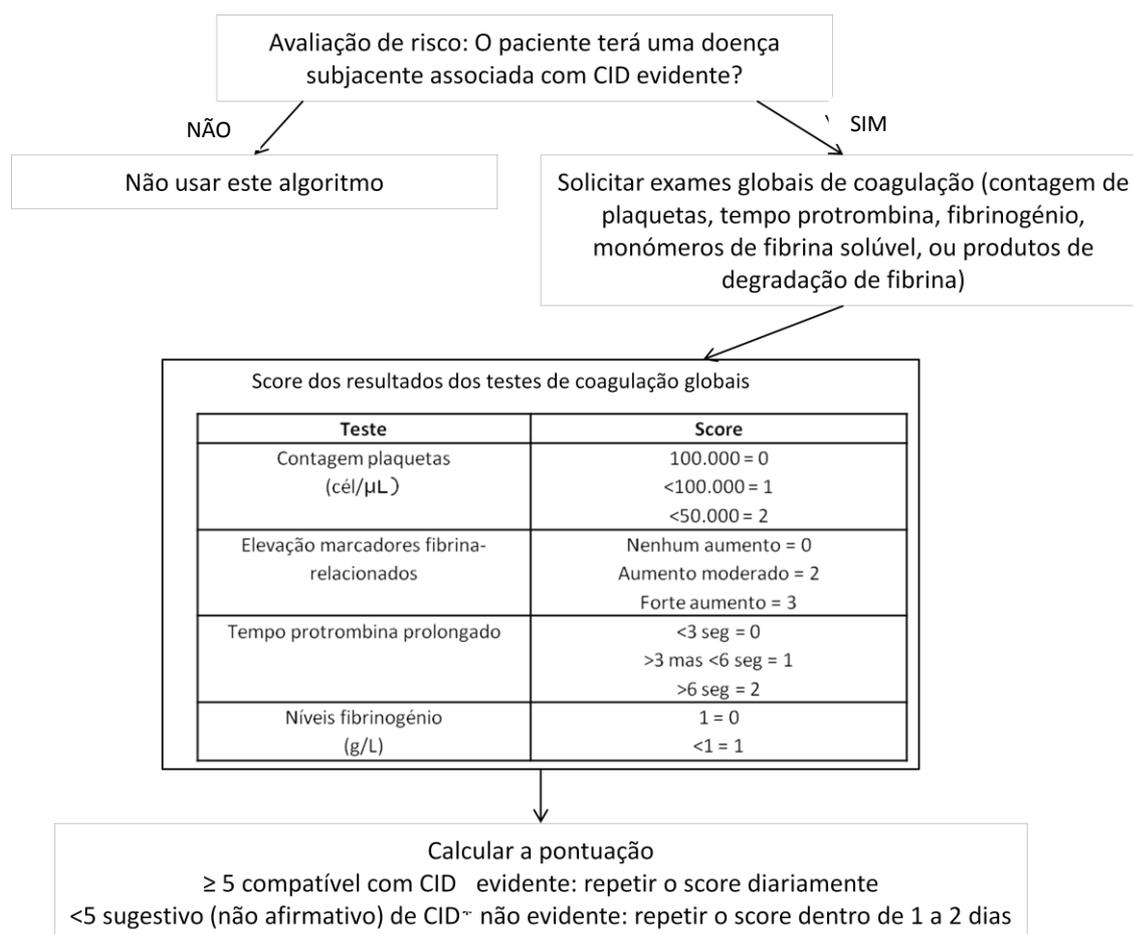
Apesar de ser utilizado em diversas áreas da medicina apresentando boa correlação com a clínica, não foi ainda validado na área da obstetrícia.<sup>28</sup>

Ao contrário do sistema JAAM que recomenda o uso de AT no tratamento da sépsis, o sistema ISTH, após a realização de um ensaio clínico de grande dimensão multicêntrico e randomizado concluiu, com elevado grau de evidência que a AT em alta dose quando administrada em doentes com sépsis não tem qualquer benefício na sobrevivência. A AT pode mesmo aumentar o risco de hemorragia do doente com sépsis grave.<sup>41</sup> Contudo, a ISTH considera AT como um fármaco potencialmente utilizável, devido ao seu uso como fármaco de primeira linha pelo sistema JAAM.<sup>41</sup>

O sistema ISTH não é um método infalível, podendo estabelecer erradamente o diagnóstico de CID em doentes com sintomas semelhantes à CID mas sem esta síndrome.<sup>38</sup>

A CID completamente estabelecida associa-se a uma maior taxa de mortalidade e fenótipo hemorrágico.<sup>45</sup>

Devido à ausência de relação entre este score e a CID devida a trauma, este sistema não é utilizado nestas situações.<sup>45</sup> Contudo, este sistema é útil na avaliação do prognóstico de doentes com sépsis em contexto de emergência.<sup>64</sup>



**Figura 5: Sistema de pontuação da CID baseado no sistema proposto pela ISTH. Adaptado de <sup>23</sup>.**

**O termo CID evidente refere-se a um sistema hemostático descompensado. Já a CID não evidente refere-se a um estado de stress mas com um sistema hemostático compensado. CID, Coagulação Intravascular Disseminada; ISTH, *International Society of Thrombosis and Haemostasis*.**

## 8.2.JAAM

O sistema de JAAM faz o mesmo que o ISTH e sugere também que certas patologias devem ser excluídas antes de se chegar a um diagnóstico de certeza. <sup>20</sup>

Os critérios para um diagnóstico de certeza, representados na Tabela 6, já estão definidos, assim com as *guidelines* de tratamento que foram baseadas em estudos retrospectivos e prospectivos. <sup>41,63</sup> Estes critérios carecem ainda de validação. <sup>63</sup>

Para que seja diagnosticada CID completamente estabelecida a pontuação total deve ser superior a 4.<sup>21</sup>

Os doentes com CID em fase precoce são os que apresentam os critérios JAAM desde o dia 0 até pelo menos o dia 3, enquanto os doentes com fase tardia da CID não apresentavam critérios no dia 0 mas mais tardiamente por 3 dias consecutivos.<sup>21</sup> Assim, a fase precoce é definida no dia 0 e a tardia do dia 1 ao dia 5.<sup>21</sup>

Um estudo concluiu que em doentes com CID devida a sépsis os critérios do JAAM apresentam um valor diagnóstico superior aos do sistema ISTH.<sup>12,18,23</sup> Apesar de estes dois sistemas estarem estreitamente correlacionados, o sistema JAAM não está muito relacionado com os sistemas APACHE II e SOFA.<sup>12</sup>

Para saber o valor preditivo de gravidade da CID e prognóstico deste sistema de pontuação é necessário efetuar mais estudos num número mais elevado de doentes.<sup>12</sup>

Este sistema de pontuação pode ser utilizado para prever o prognóstico em doentes com coagulopatia devida a trauma.<sup>46</sup>

Neste momento os efeitos da substituição da AT assim como da trombomodulina e AT recombinante estão a ser estudados por este sistema.<sup>41</sup> A suplementação de AT, apesar de não suportada pelo sistema ISTH, é recomendada pelo JAAM e refutada por estudos de pequena escala randomizados. Apesar do nível de evidência moderado, é o anticoagulante de preferência tendo demonstrado uma melhoria significativa no prognóstico do doente.<sup>41,65</sup> Este anticoagulante é utilizado há décadas no Japão.<sup>65</sup>

**Tabela 6: Sistema de pontuação da CID baseada no sistema JAAM. Adaptado de**  
23.

<b>Critério</b>	<b>Score</b>
Critérios de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica	
≥ 3	1
0-2	0
Contagem plaquetas (cél/μL)	
< 80.000 ou > 50% diminuição em 24h	3
≥ 80.000 e < 120.000 ou > 30% diminuição em 24h	1
≥ 120.000	0
Tempo protrombina (valor do paciente/ valor normal)	
≥ 1.2	1
< 1.2	0
Fibrina/ produtos degradação fibrinogénio (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 e < 25	1
< 10	0

NOTA: Um score de ≥ 4 indica diagnóstico de CID.

CID, Coagulação Intravascular Disseminada; JAAM, *Japanese Association for Acute Medicine*.

### **8.3.JSTH**

O sistema que JSTH, permitiu a redação das primeiras *guidelines* no controlo da CID, estando os efeitos da terapêutica anticoagulante ainda a ser avaliados.<sup>41</sup>

## 9. Tratamento

O hospital deve ter uma equipa médica e de enfermagem disponível e treinada permitindo a abordagem adequada dos doentes em estado crítico.<sup>3,14,29</sup> A equipa médica deve ser multidisciplinar, incluindo hematologistas, intensivistas, obstetras, etc.<sup>28</sup>

O controlo da CID é ainda mais difícil.<sup>53</sup> No caso de CID em doentes com patologia hemostática conhecida é ainda mais difícil devido à existência de patologia de base crónica.<sup>38</sup>

Inicialmente, o objetivo deve ser estabilizar o doente com medidas de ressuscitação. A monitorização das funções vitais (temperatura, pH, líquidos) e tratamento de suporte são de extrema importância.<sup>10,27</sup> Contudo, isto não é suficiente para reverter a CID.<sup>14</sup> A terapêutica dirigida apenas às anomalias laboratoriais pode estabilizar o doente mas não altera o curso da patologia de base.<sup>3,14</sup> Na CID devida a trauma é considerado tratamento desta condição a administração de derivados do sangue, mas é crucial para a sobrevivência do doente tratar imediatamente a hipotensão, a acidose e a hipotermia consequentes.<sup>4,27,32</sup> O banco de sangue deve fornecer de forma célere plasma fresco congelado, sangue fresco e concentrados plaquetares.<sup>28,29</sup> Os protocolos de transfusão sanguínea maciça que consistem na transfusão de glóbulos vermelhos, plasma fresco e plaquetas recomendam o uso destes constituintes num ratio 1:1:1.<sup>28,29</sup> A administração de concentrados de fibrinogénio deve ser também equacionada.<sup>28</sup> Este protocolo deve ser usado apenas em doentes com fenótipo hemorrágico.<sup>5,27</sup> Contudo a eficácia da terapêutica de substituição não foi ainda provada por estudos randomizados.<sup>4,5,23</sup> Em casos específicos a terapêutica de substituição pode ser efetuada com apenas o produto em falta, como por exemplo, se o objetivo da terapêutica for reverter a ação da varfarina.<sup>4</sup> Neste caso o produto poderia ser o concentrado de protrombina, que é composto pelos fatores de coagulação FII, VII, IX e X (*prothrombin complex concentrate*).<sup>4</sup>

Para que a CID reverta é necessário tratar a patologia de base<sup>33,66</sup> sendo esta a etapa mais importante<sup>14,23,38</sup> para pôr fim à geração de plasmina e trombina.<sup>38</sup> O conhecimento das diferentes etiologias da CID tem permitido novas abordagens terapêuticas mais eficientes.<sup>25</sup>

Contudo, o restabelecimento normal da função orgânica e da coagulação pode demorar algum tempo.<sup>20,23</sup> Apesar de essencial, o desbridamento/drenagem da infecção e a administração de antibióticos num caso de CID por sépsis, não são suficientes para controlar a síndrome.<sup>5,27,44</sup> Cerca de 40% dos doentes acabam por morrer não da crise aguda de CID mas da causa subjacente<sup>15</sup> especialmente nos casos em que a patologia é intratável e grave, como por exemplo nos casos de malignidade.<sup>15,23</sup>

Não se deve esperar pelos resultados dos exames laboratoriais para efetuar o tratamento da CID<sup>28</sup> devendo a terapêutica ser instituída o mais rápido possível.<sup>4,12,14,30</sup> Adiar o tratamento definitivo vai permitir apenas que o doente progrida para síndrome de disfunção multiorgânica.<sup>14</sup> Nunca se deve esquecer também de tratar simultaneamente a agressão primária.<sup>20,39</sup>

Para além de conhecer a etiologia é também muito importante determinar quais os subtipos de CID (controlada/descontrolada e com fenótipo fibrinolítico ou trombótico) de modo a proporcionar a terapêutica mais apropriada e eficaz possível.<sup>40</sup>

A dificuldade do tratamento da CID reside na sua semiologia variada dependendo do fenótipo e regiões vasculares afetadas.<sup>2,27</sup> Nos doentes que apresentem simultaneamente um quadro hemorrágico e trombótico o tratamento é bastante complexo.<sup>13</sup> Não existe um tratamento *standard* para a CID<sup>3,4,15,23</sup>. Contudo, com o reconhecimento da etiologia da CID, vários estudos comprovaram que o tratamento com conseqüente melhoria do prognóstico do doente com CID passa pelo uso de fármacos que tenham propriedades anticoagulantes e anti-inflamatórias.<sup>20</sup> Por isso, a decisão da terapêutica a instituir a cada doente deve basear-se na

sua clínica e exames laboratoriais.<sup>14,27</sup> Uma definição precisa laboratorial iria permitir uma terapêutica mais precisa.<sup>5</sup>

Com os estudos que têm sido efetuados no âmbito da CID, novas terapêuticas têm sido testadas. As novas terapêuticas com produtos biológicos têm se revelado ser ineficazes.<sup>3</sup>

Nos casos de CID localizada (remoção de feto retido, por exemplo) o tratamento pode passar apenas pela cirurgia.<sup>5,14</sup>

E, apesar do seu uso parecer lógico, a eficácia do tratamento com crio-precipitados, plasma, plaquetas e fibrinogénio, está ainda a ser estudada devido ao baixo nível de evidência.  
10,28,38

As baixas contagens plaquetares e a diminuição da concentração dos fatores de coagulação potenciam o risco de hemorragia.<sup>10,11</sup>

## **9.1.Plaquetas**

A transfusão de plaquetas não deve ser feita apenas baseada em análises laboratoriais, sendo instituída em doentes com hemorragia ativa, choque hemorrágico ou que vão ser submetidos a uma cirurgia invasiva devendo a transfusão obedecer ao protocolo de transfusão maciça. Em todos os casos a clínica do doente deve ser tida em conta.<sup>4,27</sup>

Na terapêutica de substituição devem ser administradas 5 a 10U de concentrado plaquetar com o objetivo de elevar a contagem de plaquetas para  $20 \times 10^9/L$  (se hemorragia ativa) ou igual ou superior a  $50 \times 10^9/L$  se necessidade de intervenção invasiva.<sup>14,27,38</sup>

## **9.2.Fatores de coagulação e Plasma fresco congelado**

Para facilitar o processo de hemostase pode-se transfundir plasma fresco congelado (PFC), complementando com o uso de crioprecipitado.<sup>14,32</sup>

Apesar de rico em fatores de coagulação (FV e FVIII), o plasma fresco congelado (PFC) é pobre em fibrinogênio, ao contrário do crioprecipitado. As normas de orientação recomendam a transfusão de 10-15 ml/kg de PFC caso o TP ou aPTT se encontrem superiores a 5 vezes os valores habituais.<sup>14,27,28,38</sup> O PFC é muito eficaz no aumento do INR.<sup>4</sup>

### **9.2.1. Fator VII recombinante ativado**

É necessário avaliar a efetividade de novos agentes tais como o FVII recombinante ativado (FVIIra). Este fator tem vindo a ser usado para o controlo da hemorragia nas situações de CID obstétricas.<sup>28</sup>

O FVII recombinante ativado (FVIIra) apesar de não ter sido ainda muito estudado, é um composto com grande utilidade para atingir a hemostase sendo muito utilizado em situações de hemorragia que colocam o doente em risco de vida.<sup>28</sup> Um ensaio clínico revelou que a dose de 67,2mg/kg mostra ser eficaz no controlo de hemorragia em doentes com CID devida especificamente a HPP.<sup>28</sup> O FVIIra é também eficaz em situações de malignidade.<sup>28</sup>

Apesar da sua grande utilidade, traz também algumas preocupações no que diz respeito ao fato de aumentar o risco em cerca de 2 vezes de trombose arterial.<sup>28</sup> O doente não deve apresentar acidose metabólica, hipofibrinogénemia ou trombocitopenia pois estes fatores podem comprometer o sucesso da terapêutica sendo necessário investigar mais este composto.<sup>28</sup>

Um estudo revelou que, quando comparado com placebo, o FVIIra não tem qualquer benefício sobre a taxa de mortalidade dos doentes estando mesmo associado a maior risco de hemorragia.<sup>23</sup>

### 9.2.2. Fibrinogénio

O fibrinogénio é um reagente de fase aguda que, devido à causa subjacente (inflamação, gravidez, etc) se encontra habitualmente elevado antes da CID estar estabelecida.<sup>14</sup> Para além da diminuição do fibrinogénio devida aos mecanismos da CID que foram previamente explicados, com o tratamento desta síndrome através do protocolo de transfusão maciça, não raras vezes ocorre hipofibrinogenemia adquirida devido a hemodiluição.<sup>28</sup>

Concentrado ou precipitado de fibrinogénio pode ser considerado em doentes com menos de 50 mg/dl<sup>14,27,38</sup> sendo 100mg/dl (se crioprecipitado) o valor alvo a atingir.<sup>4</sup> O objetivo é que o TP e aPTT estejam no máximo 1,5 vezes superiores ao valor normal.<sup>4</sup> Após a administração do concentrado de fibrinogénio o prolongamento do TP e aPTT também pode ser devido à interferência entre o fibrinogénio ou PDF, reforçando a ideia de administrar este produto apenas em caso de hemorragia.<sup>27</sup>

Estudos realizados defendem a utilização de concentrado de fibrinogénio em vez de crioprecipitado<sup>14,28,38</sup> pois o concentrado apresenta uma probabilidade de transmissão de vírus praticamente nula.<sup>28</sup>

Um estudo sugeriu que, em doentes com síndrome de HELLP, a utilização da relação fibrinogénio/Proteína C-reativa (PCR) pode ser útil no diagnóstico da CID e também como marcador de probabilidade para a sua ocorrência.<sup>67</sup> Esta relação é sensível no diagnóstico da CID.<sup>67</sup>

É importante ter em atenção que, apesar da reposição dos fatores consumidos através da transfusão, isto não é suficiente pois, a contínua formação de trombina reverte a transfusão sendo por isso necessário continuar a repor as perdas.<sup>27</sup>

### **9.3. Inibidores sintéticos das proteases**

O *gabexate* ou o *nafamstat* têm atividade AT apesar de o seu uso habitual ser para o tratamento da pancreatite.<sup>27</sup>

Em doentes com diátese hemorrágica demonstrou ter um efeito superior ao da heparina sendo, por isso utilizado em doentes logo após cirurgia ou com trombocitopenia grave.<sup>27</sup>

### **9.4. Anticoagulação**

Apesar de a anticoagulação ser uma área do tratamento da CID extensivamente pesquisada, ainda não foi possível comprovar a sua eficácia razão pela qual os estudos continuam e deverão continuar.<sup>23,38,41,44</sup>

Deve-se considerar que a ativação da coagulação é um mecanismo de defesa do organismo hospedeiro durante a agressão e que por isso a terapêutica anticoagulante deve ser efetuada com atenção.<sup>23,41</sup>

Caso a anticoagulação seja tida em conta, deverá ser iniciada em baixa dose e o doente deve ser vigiado frequentemente.<sup>2,44</sup>

Apesar de a anticoagulação não ser uma opção terapêutica universalmente aceite, está provado que esta melhora a morbidade no contexto de CID devida a sépsis diminuindo a incidência de trombose prevenindo, amputações nos doentes melhorando, por isso a sua qualidade de vida.<sup>44</sup> Um dos problemas deste tipo de terapêutica é que este grupo de fármacos pode, por si só causar coagulopatia que pode-se manifestar clinicamente ou não.<sup>4</sup>

Em doentes com sépsis, o tratamento com anticoagulantes numa fase inicial não apresenta qualquer benefício. Um estudo concluiu que esta terapêutica pode ser eficaz nos casos em que a CID está completamente estabelecida. A altura em que esta terapêutica é instituída é precoce demais se se usar os critérios de JAAM e tarde demais se os critérios utilizados forem os ISTH.<sup>68</sup>

### 9.4.1. Heparina

Os efeitos e a segurança da heparina na CID não foram ainda demonstrados em ensaios clínicos e por isso o seu uso é controverso,<sup>28</sup> podendo mesmo cursar com extensas hemorragias.<sup>16,23</sup> Caso isso aconteça a heparina deve ser logo retirada da terapêutica.<sup>23</sup>

Contudo este fármaco tem indicação em doentes com evidência de deposição generalizada de fibrina na circulação ou trombose clinicamente evidente<sup>27,28</sup> especialmente em patologia crónica.<sup>14</sup>

A heparina inibe parcialmente a ativação da coagulação devido à sua grande capacidade de interferir em diversos estádios da cascata da coagulação.<sup>10,28</sup>

Por apresentar tempo de semivida curto e os seus efeitos poderem ser facilmente monitorizados, justifica-se a sua grande utilidade.<sup>44</sup>

As *guidelines* defendem a prevenção de fenómenos tromboembólicos através do uso profilático de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular em doentes críticos<sup>10</sup> sendo a heparina de baixo peso molecular a mais utilizada na prática clínica devido à farmacocinética e menor risco de hemorragia.<sup>27</sup> Ao utilizar heparina não fracionada, recomenda-se vigilância através do controlo do aPTT.<sup>14</sup> São utilizadas baixas doses de heparina por via i.v. contínua ou via subcutânea a longo prazo. A segunda via é preferida por ser mais eficiente que o uso de altas doses.<sup>23</sup> Em caso de trombocitopenia persistente mesmo após tratamento apropriado da CID, a equipa médica deve investigar se esta se deve à heparina, ou TIH.<sup>57</sup>

A heparina demonstrou ser eficaz em situações de CID causada por metástases, púrpura fulminante ou aneurisma da aorta, tendo também importância nas tromboembolias de grandes vasos e no pré operatório de doentes com CID crónica.<sup>4,28</sup> Nas situações de CID devida a sépsis, a heparina reduz a incidência de MODS diminuindo os dias de internamento hospitalar.<sup>69</sup>

A heparina deve ser sempre utilizada antes dos inibidores da fibrinólise, como o ácido tranexamico e o ácido aminocapróico, de modo a prevenir uma catástrofe trombótica<sup>38</sup> e a controlar a hemorragia.<sup>23</sup>

Não há evidência forte que apoie ou rejeite uso de heparina na CID por condicionar um pior prognóstico.<sup>23</sup>

## **9.4.2. Concentrados de anticoagulantes fisiológicos**

Estes produtos apesar de potencialmente eficazes e de constituírem uma terapêutica racional<sup>18</sup> não são habitualmente utilizados<sup>14,26</sup> devido à sua curta semi-vida.<sup>14</sup>

O fato de apresentarem ação pleiotrópica faz com que haja necessidade de avaliar qual o melhor *timing* para a sua administração.<sup>16</sup>

### **9.4.2.1. Antitrombina**

A AT é um potente anticoagulante com propriedades anti-inflamatórias contrariando, por isso os eventos que ocorrem na sépsis e na CID.<sup>70</sup> Uma vez que na CID há um consumo excessivo dos anticoagulantes fisiológicos, a normalização desses compostos será uma etapa importante no tratamento da CID.<sup>10,28</sup>

Apesar de ser rápido a estabilizar clínica e laboratorialmente os doentes<sup>27,70</sup>, inúmeros ensaios clínicos, tanto em grande como a pequena escala, mostraram que a infusão de concentrado de AT tem um insignificante papel na redução da mortalidade e também morbidade (diminuição de amputações)<sup>44</sup> dos doentes com CID.<sup>10,28,41</sup>

A AT pode estar associada ao aumento do risco de hemorragia (2%)<sup>10,28,41,70</sup>. Contudo, alguns estudos revelaram que há benefício nos doentes com CID mas apenas quando recebem AT isoladamente.<sup>10,28</sup>

A AT recombinante derivada de plasma tem sido estudada e devido à sua estrutura ligeiramente distinta difere da AT natural em termos de eficácia terapêutica.<sup>41</sup> Apesar dos seus efeitos impressionantes sobre o score da CID, especialmente se esta for devida a sépsis, uma dose moderada de AT não melhora o score SOFA e também não tem qualquer efeito sobre a mortalidade destes doentes num prazo de 28 dias.<sup>16,70</sup> Nos doentes com pneumonia e CID associada este fármaco diminuiu a taxa de mortalidade num prazo de 28 dias.<sup>71</sup>

A transfusão de concentrado de AT é eficaz melhorando o prognóstico dos doentes.<sup>27,28,41</sup>

#### **9.4.2.2. Proteína C ativada**

A PCA, zimogénio vitamina K dependente<sup>36</sup>, é um importante antitrombótico e anti-inflamatório natural<sup>14,27</sup> que é convertido na sua forma ativa pela trombomodulina.<sup>23,36</sup>

A PCA encontra-se marcadamente diminuída na CID e por isso a administração era recomendado na CID.<sup>28</sup>

Poucos estudos<sup>41</sup>, foram efetuados para testar o efeito da PCA em doentes com sépsis grave.<sup>27,28</sup> Um foi interrompido devido ao seu fraco benefício. Outros estudos iniciais mostraram haver diminuição da mortalidade nos doentes com sépsis com a PCA.<sup>9,15,16,28</sup> Contudo, um ensaio clínico que seguiu posteriormente estes doentes provou não haver qualquer benefício na sua administração<sup>4,28</sup> tendo havido mesmo um aumento do risco de hemorragia nestes doentes<sup>27</sup> e por isso, durante o tratamento a contagem plaquetar devia ser realizada.<sup>5</sup>

Sabe-se que, apesar de não ser um composto de primeira linha, este anticoagulante fisiológico é mais eficaz em doentes já com CID tendo mostrado uma diminuição da incidência de gangrena e da necessidade de amputação.<sup>44</sup> Para além de anticoagulante, a PCA é também anti-inflamatória e tem propriedades anti-apoptóticas o que poderá justificar a sua eficácia ao contrário de outros compostos naturais.<sup>5</sup>

Apesar de não estarem ainda bem fundamentados, estudos demonstraram algum efeito sobre a evolução da CID com o uso da proteína C não ativada.<sup>10</sup>

Um estudo randomizado prospectivo e duplamente cego revelou que a APC, quando comparado com a heparina não-fracionada é mais eficaz no tratamento da hemorragia<sup>23,41</sup> mas sem grande alteração na história natural da disfunção orgânica.<sup>23</sup>

Atualmente a PCA não tem indicação como agente terapêutico na CID independentemente da sua etiologia não sendo recomendada a sua utilização.<sup>4,10,28</sup> Contudo, este composto derivado do plasma ainda está disponível no Japão.<sup>41</sup>

### **9.4.2.3. Trombomodulina solúvel recombinante**

A trombomodulina recombinante (TMr), usada no Japão desde 2008<sup>16,66</sup>, é um fármaco promissor no tratamento da CID<sup>72-74</sup> necessitando de ser mais investigado.<sup>15,16,23</sup>

A trombomodulina foi identificada em 1981 como sendo um cofator da superfície endotelial<sup>36</sup> que se liga à trombina inativando-a ao mesmo tempo que ativa a proteína C.<sup>10,27,53</sup> Este cofator é também expresso noutros tipos de células como os osteoblastos, neutrófilos, células mesoteliais, etc.<sup>36</sup> É também uma molécula pró-inflamatória modulando a coagulação e a inflamação.<sup>6,36</sup>

Foram já efetuados vários estudos a comparar o seu efeito com a heparina<sup>10,41,63</sup> tendo estes demonstrado um efeito superior ao da heparina<sup>23,36</sup> na CID associada a patologia hematológica maligna ou a sépsis.<sup>36,53</sup> A TMr previne também a evolução para disfunção orgânica condicionando uma melhoria do score SOFA.<sup>6</sup> Continuam a ser efetuados estudos sobre o seu efeito nos doentes com sépsis e coagulopatia severa.<sup>41</sup>

Por a sua ação estar dependente da quantidade de trombina circulante apresenta um menor risco de hemorragia<sup>27</sup> sendo, por isso, um fármaco que para além de eficaz é seguro e estratégico no tratamento de doentes com elevado risco hemorrágico.<sup>15,53</sup>

Um estudo que avaliou a eficácia da TMr em doentes com LPA comparando-os com processos de doentes antigos observou que este fármaco é útil no tratamento da CID devida a esta etiologia reduzindo as mortes por hemorragia. Assim a TMr deverá ser considerada como fármaco de indução no tratamento de doentes com CID devida a LPA<sup>49,75</sup>

Um estudo verificou que a terapêutica combinada de TMr e *sivelestat*, um inibidor seletivo da elastase neutrofílica, tem um impacto benéfico na sobrevivência e sintomas respiratórios dos doentes com CID.<sup>54</sup>

Este fármaco demonstrou ser eficaz em doentes adultos e em crianças.<sup>66</sup>

Um estudo sugeriu que, através da sua ação anti-inflamatória e anticoagulante, a TMr pode ser um fármaco muito útil na CID provocada por sépsis através da sua ação anti-HMGB1.<sup>6</sup> Este estudo comprovou a eficácia do uso combinado de TMr e polimixina-B por perfusão direta e observou também um aumento na taxa de sobrevivência destes doentes.<sup>6</sup>

### **9.5. Inibidores Da Fibrinólise**

Como já foi referido na CID verifica-se fibrinólise excessiva<sup>27</sup> e, por isso os agentes fibrinolíticos, por bloquearem a fibrinólise endógena, são contra-indicados nos doentes com CID por comprometerem ainda mais a perfusão tecidual.<sup>10,28</sup>

Nos doentes com CID com patologia hematológica ou maligna e que não responda a terapêutica de substituição, os inibidores da fibrinólise podem ser usados.<sup>10,28,38</sup> A hiperfibrinólise sendo secundária ao excesso de trombina nesta patologia é por isso uma resposta esperada do organismo e por isso uma inibição excessiva pode ser danosa no contexto da CID.<sup>27</sup>

Antifibrinolíticos não devem ser administrados no fenótipo trombótico.<sup>2</sup>

## 9.6. Vitamina K

Um TP prolongado pode ser devido não só à CID propriamente dita mas também à deficiência de vitamina K consequente à falência hepática, a carência nutricional ou à própria terapêutica, nomeadamente antibióticos que afetem o metabolismo da vitamina K.<sup>4,27</sup>

## 11. Prognóstico

A CID apresenta um prognóstico reservado.<sup>7,18,22</sup>

A CID e a disfunção orgânica são preditores independentes da progressão da CID.<sup>21</sup>

Através da análise semiológica do doente é possível prever o seu prognóstico.<sup>30</sup>

Mesmo após a instituição da terapêutica, deve-se monitorizar a progressão da CID através de várias análises laboratoriais seriadas, já usadas para elaborar o diagnóstico.<sup>44</sup> Essas análises são a contagem de plaquetas, Dd e PDF. No caso de a terapêutica estar a prejudicar o doente esta deve ser interrompida.<sup>44</sup>

Os marcadores moleculares não têm utilidade para prever o prognóstico da CID.<sup>62</sup>

Independentemente da etiologia, a trombocitopenia é um preditor independente da mortalidade especialmente se mantida por 4 dias ou caso o doente apresente um valor inferior a metade do habitual. Outros sistemas de avaliação da mortalidade dos doentes em cuidados intensivos mostraram não ser tão preditivos da mortalidade como a contagem de plaquetas.<sup>11</sup>

Diversos estudos revelaram que a AT é um forte preditor da sobrevivência de doentes com CID sendo o prognóstico mais reservado quanto mais baixo for o seu valor.<sup>11,27</sup> A transfusão de concentrado de AT é eficaz melhorando o prognóstico.<sup>27,28,41</sup> Contudo, a sua suspensão precoce em contexto de sépsis não tem impacto no prognóstico.<sup>65</sup>

Na sépsis, o ADAMST13 é um fator de prognóstico independente não estando relacionado com a CID.<sup>26</sup> Baixos níveis de AT, PCA e PAI-I associam-se a um pior prognóstico.<sup>13</sup> Um estudo avaliou o valor preditor da concentração de Dd séricos na taxa de

mortalidade de doentes em estado crítico e concluiu que estes não têm interesse para esse propósito.<sup>76</sup>

No caso das complicações obstétricas supracitadas, a mortalidade perinatal é bastante elevada não só pelo compromisso da circulação sanguínea devida à CID mas também devido à prematuridade.<sup>29</sup>

Na associação de um sistema de diagnóstico ao sistema APACHE II é facilitada a possibilidade de predizer quais os doentes que podem vir a sofrer de falência multiorgânica.<sup>11</sup>

Na fase tardia do trauma a CID afeta o prognóstico por condicionar o desenvolvimento de MODS.<sup>21</sup>

## **12. Conclusão**

A CID, descrita desde o século XIX, é uma síndrome com elevadas taxas de mortalidade e mortalidade.

É um problema de saúde à escala mundial que pode ter inúmeras etiologias, e por isso todos os médicos, independentemente da sua especialidade, devem ter atenção às suas manifestações clínicas e características laboratoriais.

As principais causas de CID são a sépsis, o trauma, as queimaduras podendo também ser devida a complicações obstétricas, a anomalias vasculares ou a falência hepática.

É uma coagulopatia de consumo sistémica que resulta de inúmeras interações entre as vias da coagulação e as da inflamação, resultando em ativação descontrolada da coagulação com consumo dos fatores de coagulação, com conseqüente prolongamento do tempo de coagulação, e trombocitopenia.

O quadro semiológico pode variar de trombótico a hemorrágico ou apresentar ambos os fenótipos. A síndrome trombótica resulta da deposição de fibrina nos vasos sanguíneos que não é degradada por inibição da fibrinólise. O fenótipo hemorrágico, com prognóstico mais

sombrio e de tratamento mais difícil, manifesta-se quando se esgotam os fatores de coagulação e não há reposição dos mesmos. A contínua lesão da microvasculatura pode terminar em disfunção multiorgânica.

Pode ser aguda ou crónica consoante o ritmo de descompensação do organismo, que se relaciona com a quantidade de FT exposto. Quanto maior a quantidade e a velocidade mais aguda será a CID.

Por ser uma situação que ameaça a vida deverá ser diagnosticada e tratada o mais precocemente possível. O diagnóstico é clínico e, como não existe um único exame laboratorial que permita confirmar com certeza o diagnóstico de CID, utilizam-se vários testes que são combinados num sistema de pontuação algorítmica providenciando um diagnóstico fidedigno.

O tratamento da CID é complexo, e não está claramente definido. O objetivo principal do tratamento é tratar a patologia de base de modo a reverter a CID. O doente descompensado deverá também ser submetido a terapêuticas de suporte para compensar e as suas alterações laboratoriais.

Devido ao seu impacto, a CID é uma patologia muito investigada o que contribuiu para um melhor conhecimento e compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos resultando em melhores meios de prevenção, de diagnóstico e terapêuticas precoces. No entanto, são necessários novos estudos de modo a permitir obter novos conhecimentos sobre o seu diagnóstico e terapêutica.

### **13.Agradecimentos**

O espaço limitado desta secção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Medicina me ajudaram, direta ou indiretamente, a cumprir os meus objetivos e a realizar mais esta etapa da minha formação académica. Desta forma, deixo apenas algumas palavras, poucas, mas um sentido e profundo sentimento de reconhecido agradecimento.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro e co-orientadora, Mestre Maria Elisabete Gomes, por todo o apoio e profissionalismo durante a realização deste artigo de revisão.

Aos meus pais, Maria Correia e António Correia, por tudo aquilo que me ensinaram e por todos os apoios necessários.

Aos meus irmãos Francisco Martins e Amélia Martins, ao Gilberto Ribeiro, à Margarida Castel-Branco, à Ana Rodrigues, à Filipa Sousa e ao Rui Moedas por todo o suporte e atenção que me deram ao longo deste trabalho.

## 14.Referências bibliográficas

1. Rahman S, Cichon M, Hoppensteadt D, Cunanan J, Jeske W, Thethi I, et al. Upregulation of microparticles in DIC and its impact on inflammatory processes. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2011 [cited 2014 Sep 9];17(6):E202–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422058>
2. Ferasatkish R, Naddafnia H, Alavi S-M, Naseri M-H. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: a case report. *Arch Iran Med* [Internet]. 2007 Jul;10(3):404–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604485>
3. Parker RI. Coagulopathies in the PICU: DIC and liver disease. *Crit Care Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Apr [cited 2014 Sep 9];29(2):319–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537678>
4. Pandit TN, Sarode R. Blood component support in acquired coagulopathic conditions: is there a method to the madness? *Am J Hematol* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Sep 15];87 Suppl 1(February):S56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473878>
5. Toh CH, Dennis M. Clinical review. 2003;974–7.

6. Yamato M, Minematsu Y, Fujii J, Mori K, Minato T, Miyagawa S, et al. Effective combination therapy of polymyxin-B direct hemoperfusion and recombinant thrombomodulin for septic shock accompanied by disseminated intravascular coagulation: a historical controlled trial. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Sep 9];17(5):472–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107274>
7. Wagenhäuser MU1, Ertas N2, Sagban TA2, Witte M2, Hoffman T3, Schelzig H2 OA. A 61-year-old man with disseminated intravascular coagulation: a case report. Copyr © 2014 Elsevier Inc All rights Reserv.
8. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J UT. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study.
9. Wada H1, Matsumoto T2, Yamashita Y3 HT. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. Copyr © 2014 Elsevier BV All rights Reserv [Internet]. Available from: DIC; Diagnostic criteria; Hemostatic abnormality; Mortality; Treatment
10. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Feb 27];8(1):23–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015284>

11. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Feb 27];25(1):33–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950905>
12. Singh RK, Baronia a K, Sahoo JN, Sharma S, Naval R, Pandey CM, et al. Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Apr [cited 2014 Sep 9];129(4):e119–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138415>
13. Hook KM, Abrams CS. The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Sep 9];5(1):85–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22376264>
14. Labelle CA, Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation: treat the cause, not the lab values. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2005 May;72(5):377–8, 383–5, 390 passim. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929452>
15. Kawano N, Yoshida S, Ono N, Himeji D, Nagahiro Y, Sayaka Kawano, et al. Clinical features and outcomes of 35 disseminated intravascular

coagulation cases treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *J Clin Exp Hematop* [Internet]. 2011 Jan;51(2):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104308>

16. Iba T, Yamada A, Hashiguchi N NI. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. 2014; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732306>
17. Kawano N1, Tasaki A, Kuriyama T, Tahara Y, Yoshida S, Ono N, Himeji D, Yamashita K, Shibata Y, Goto T, Inoue T, Yokota-Ikeda N, Uezono S, Yuge A, Nishiguchi T, Kinjo T, Ogura Y, Beppu K, Ueda Y, Kinoshita M, Moritake H, Shimoda K, Ochiai H UA. Effects of recombinant human soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation at a single institution--an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematological diseases. 2014;
18. Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, Nishio M, Abe Y, Nishioka J, et al. Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2014 Sep 9];12(2):185–92. Available from: <http://cat.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/107602960601200206>

19. Sharma P, Saxena R. Limited utility of a rapid quantitative enzyme-linked fluorescent assay for the D-dimer in the diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Sep 15];16(6):609–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20211928>
20. Gando S. The utility of a diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Clin* [Internet]. Elsevier; 2012 Jul [cited 2014 Feb 27];28(3):373–88, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713612>
21. Murakami H, Gando S, Hayakawa M, Sawamura A, Sugano M, Kubota N, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) at an early phase of trauma continuously proceeds to DIC at a late phase of trauma. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Sep 9];18(4):364–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22275391>
22. Zhang Y1, Chen M, Zhang Y, Peng P, Li J XX. miR-96 and miR-330 overexpressed and targeted AQP5 in lipopolysaccharide-induced rat lung damage of disseminated intravascular coagulation.
23. Schulz TK. Acute Disseminated Intravascular Coagulation. 2009;(April):35–40.

24. Ohashi R1, Ishii H, Naito Z SA. Morphological spectrum of renal pathology and its correlation to clinical features in patients with disseminated intravascular coagulation: A study involving a series of 21 autopsy cases. © 2014 Japanese Soc Pathol Wiley Publ Asia Pty Ltd [Internet]. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146453>
25. M. L. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. © 2014 John Wiley Sons Ltd.
26. Peigne V, Azoulay E, Coquet I, Mariotte E, Darmon M, Legendre P, et al. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. Crit Care [Internet]. 2013 Jan;17(6):R273. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4056532&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Thachil J, Toh CH. Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation. Thromb Res [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Apr [cited 2014 Feb 27];129 Suppl S54–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682134>

28. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol* [Internet]. Elsevier; 2013 Aug [cited 2014 Feb 27];37(4):257–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916024>
29. Naz H, Fawad A, Islam A, Shahid H, Abbasi A. ORIGINAL ARTICLE  
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION.  
2011;23(4):111–3.
30. Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jul [cited 2014 Feb 27];126(1):74–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452653>
31. Mast C1, Ramanathan RK, Feinstein DI RP. Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Advanced Pancreatic Cancer Treated Successfully with Combination Chemotherapy. Mast C1, Ramanathan RK, Feinstein DI, Rosen P.
32. HARRISONS PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE (Book 18),  
Chapter 116, Coagulation disturbs. McGraw-Hill Prof 18 Ed.
33. Van Bunderen CC1, de Weger VA G-KA. Disseminated intravascular coagulation as clinical manifestation of colorectal cancer: a case report and review of the literature.

34. Iba T1, Gando S TJ. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. © 2014 Int Soc Thromb Haemost [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801203>
35. Shi H, Qiao F, Yang H, Chen Q, Wang Y, Jiang Y. Comparison between ISTH criteria and two Japanese criteria for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. Int J Lab Hematol [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 9];35(6):e8–e10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601175>
36. Fink MP. Recombinant soluble thrombomodulin as an adjunctive treatment for sepsis and disseminated intravascular coagulation: relatively safe and possibly effective. Crit Care Med [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Sep 9];41(9):2221–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979366>
37. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.28 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2006.
38. Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. Curr Opin Hematol [Internet]. 1995 Sep;2(5):402–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008204>

39. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2012 Apr;34(4):341–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472333>
40. Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Feb 27];254(1):10–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368657>
41. Iba T. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the International Society on Thrombosis and Haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in Japan. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Feb 27];11(11):2076–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819713>
42. Murata A1, Okamoto K, Mayumi T, Muramatsu K MS. The recent time trend of outcomes of disseminated intravascular coagulation in Japan: an observational study based on a national administrative database.
43. LeFrancois D, Leung S. The reply. *Am J Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 9];126(4):e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23507211>

44. Jaeschke R, Webb S a, Annane D, Dellinger RP. The authors reply. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Feb 26];41(10):e289–90.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060791>
45. Rizoli S, Nascimento B, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Sep 15];71(5 Suppl 1):S441–7.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072001>
46. Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I MH. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708802>
47. Ferrand FR1, Garcia-Hejl C2, Moussaid Y3, Schernberg A4, Bidard FC5, Pavic M6, Khenifer S6 S. Disseminated intravascular coagulation in solid tumours. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977447>
48. Yamashita Y1, Wada H, Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, Asanuma K, Usui M, Kamimoto Y, Matsumoto T, Ohishi K KN. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous

- thromboembolism. Dep Hematol Oncol Mie Univ Grad Sch Med Japan. 2014;
49. Matsushita T1, Watanabe J2, Honda G2, Mimuro J3, Takahashi H4, Tsuji H5, Eguchi Y6, Kitajima I7 SY. Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. Copyr © 2014 Elsevier Ltd All rights Reserv.
  50. Kakisaka T1, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Wakayama K, Tsuruga Y, Kamachi H, Harada T, Kato F, Yamada Y, Mitsuhashi T TA. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen complicated by chronic disseminated intravascular coagulation: A case report. © 2014 Japan Soc Endosc Surgery, Asia Endosurgery Task Force Wiley Publ Asia Pty Ltd [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131328>
  51. Xie L, Peng L, Fu D, Zhou M, Zhu Q. Fatal multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation in acute chromated copper arsenate poisoning. Clin Toxicol (Phila) [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Sep 15];51(3):186–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406319>

52. Havey TC, Cserti-Gazdewich C, Sholzberg M, Keystone JS, Gold WL. Recurrent disseminated intravascular coagulation caused by intermittent dosing of rifampin. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Sep 9];86(2):264–7. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3269279&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Koga T, Inoue D, Okada A, Aramaki T, Yamasaki S, Nakashima M, et al. Successful treatment of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura using recombinant human soluble thrombomodulin. *Rheumatol Int* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Sep 9];31(12):1657–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240494>
54. Miyoshi S1, Ito R1, Katayama H1, Dote K2, Aibiki M3, Hamada H4, Okura T1 HJ. Combination therapy with sivelestat and recombinant human soluble thrombomodulin for ARDS and DIC patients. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214765>
55. Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med* [Internet]. 2008 [cited 2014 Oct 25];14(7-8):476–84. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2323334&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

56. Wan P1, Tong HS, Zhang XQ, Duan PK, Tang YQ SL. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in critically ill adults by Sonoclot coagulation analysis. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879035>
57. Yoshika M, Komiyama Y, Hirakawa A, Nakatani T, Takahashi H. A difficult diagnosis case of prolonged thrombocytopenia with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Sep 15];17(4):410–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530051>
58. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J, Afshari A, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996 Sep 1;
59. Sommerey CC1, Williams TL2, McCrone I2, Ruiz-Ferreras A2, Freeman D2 AJ. Thromboelastography in healthy dairy cows. Copyr © 2014 Am Dairy Sci Assoc Publ by Elsevier Inc All rights Reserv [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997666>

60. Wang Y1, Lu G2, Lu Z1, Zhang L1 FZ. Effect of thrombelastography in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in children.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739725>
61. Hemorrhagic Disorders: DIC, Liver Failure, and Vitamin K Deficiency. “Disseminated Intravascular Coagulation”,. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition (2004) Chapter 179. 2004. p. 1078–80.
62. Asakura H1, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K GS. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. 2006;
63. Iba T. The meanings of DIC diagnostic criteria. Thromb Res [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 May [cited 2014 Feb 27];129(5):e269–70; author reply e271. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304927>
64. Yin Q1, Liu B, Chen Y, Zhao Y LC. Prognostic value of the International Society on Thrombosis and Haemostasis scoring system for overt disseminated intravascular coagulation in emergency department sepsis.
65. Kawano S1, Uchino S, Endo A, Saito K, Iwai K, Kase Y TM. Impact of withdrawing antithrombin III administration from management of septic patients with or without disseminated intravascular coagulation.

66. Shirahata A1, Mimuro J2, Takahashi H3, Tsuji H4, Kitajima I5, Matsushita T6, Eguchi Y7, Kitamura N8, Honda G8 SY. Postmarketing Surveillance of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin (Thrombomodulin  $\alpha$ ) in Pediatric Patients With Disseminated Intravascular Coagulation. © Author(s) 2014.
67. Windsperger K, Lehner R. The fibrinogen/CRP ratio as a new parameter for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with HELLP syndrome and as a predictive factor for neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Feb [cited 2014 Sep 15];208(2):118.e1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178372>
68. Hideo Wada, corresponding author<sup>1</sup> Takeshi Matsumoto, <sup>2</sup> Yoshiki Yamashita <sup>3</sup> and Tsuyoshi Hatada<sup>4</sup>. Is early treatment of disseminated intravascular coagulation beneficial in septic patients? Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043475>
69. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study.
70. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*

[Internet]. 2013 Jan;17(6):R297. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4057033&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

71. Tagami T1, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K YH. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. © 2014 Int Soc Thromb Haemostasis [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943516>
72. Asakura H1, Takahashi H2, Tsuji H3, Matsushita T4, Ninomiya H5, Honda G5, Mimuro J6, Eguchi Y7, Kitajima I8 SY. Post-marketing surveillance of thrombomodulin alfa, a novel treatment of disseminated intravascular coagulation - safety and efficacy in 1,032 patients with hematologic malignancy. Copyr © 2014 Elsevier Ltd All rights Reserv.
73. Hoshina K1, Shigematsu K, Hosaka A, Okamoto H, Miyata T WT. The effect of recombinant human soluble thrombomodulin on disseminated intravascular coagulation in an abdominal aortic aneurysm.
74. Shirahata A1, Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Eguchi Y, Matsushita T, Kajiki M, Honda G SY. Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation.

75. Ikezoe T, Takeuchi A, Isaka M, Arakawa Y, Iwabu N, Kin T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leuk Res* [Internet]. 2012 Nov;36(11):1398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917769>
  
76. Spring JL1, Winkler A2 LJ. The Influence of Various Patient Characteristics on D-dimer Concentration in Critically Ill Patients and Its Role as a Prognostic Indicator in the Intensive Care Unit Setting.