

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Tatiana Coutinho da Silva Hott

1. INTRODUÇÃO

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é definida como uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação no espaço intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura ⁽³⁾. Durante a fase de maior ativação da coagulação, em geral, o sistema fibrinolítico encontra-se amplamente inativado, contribuindo para a deposição de fibrina. Entretanto, em determinados casos a fibrinólise pode estar acelerada, contribuindo para a ocorrência de sangramento grave, como se observa na leucemia promielocítica aguda. A deposição de fibrina pode provocar oclusão dos vasos e comprometer a irrigação sanguínea de diversos órgãos, o que, conjuntamente com alterações metabólicas e hemodinâmicas, contribui para a falência de múltiplos órgãos. Frequentemente a primeira manifestação observada é o sangramento difuso, decorrente do consumo e conseqüente depleção dos fatores de coagulação e plaquetas, resultantes da contínua atividade procoagulante ⁽⁶⁾. A CIVD é sempre secundária a uma doença de base, por isso, é extremamente importante identificar e tratar a condição, que favoreceu o seu aparecimento, para conseguir a regressão dos problemas de coagulação. Esta síndrome ocorre na proporção de um caso a cada 10.000 pessoas, acometendo igualmente ambos os sexos, sem preferência por faixa etária ⁽¹⁾.

Apesar de ter sido bem estudada nas últimas décadas, muitos aspectos da CIVD, em particular, aqueles relacionados à sua definição, diagnóstico e tratamento, são motivo de extensos debates ⁽⁶⁾. O presente artigo tem por objetivo esclarecer diversos aspectos sobre a etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico da CIVD. Vale ressaltar que o diagnóstico desta síndrome é sempre desafiador, mas é muito importante que os pacientes sejam diagnosticados precocemente e tratados imediatamente, pois a mesma pode levá-los à morte, em um curto espaço de tempo.

2. ETIOLOGIA

A CIVD pode ocorrer em associação a uma grande variedade de condições clínicas, em que as principais estão listadas na Tabela 1. A incidência da síndrome não, pode ser estabelecida com certeza nas diferentes situações citadas, devido à dificuldade em defini-la e também à falta de critérios diagnósticos claros ^(3,4).

As doenças infecciosas, em particular, a septicemia, são as principais condições clínicas associadas à CIVD. Qualquer microrganismo pode desencadear a síndrome, entretanto, as infecções bacterianas estão mais frequentemente associadas à CIVD. Diferente do que se acreditava, a ocorrência de CIVD em septicemia por bactérias do tipo gram-positivo é tão comum quanto na septicemia por gram-negativo. Componentes de membrana dos microrganismos (lipopolissacarídeos ou endotoxinas) e exotoxinas de bactérias, assim como também outros fatores, resultam em resposta inflamatória generalizada, com liberação sistêmica de citocinas, envolvidas diretamente no distúrbio hemostático característico da CIVD ^(3,4,8).

Trauma grave está frequentemente relacionado à CIVD e também outras situações que incluem liberação de gordura e fosfolípidios tissulares na circulação, hemólise e lesão endotelial, contribuindo para a ativação sistêmica da coagulação. O padrão de liberação de citocinas é semelhante tanto em pacientes politraumatizados quanto em pacientes sépticos, o que reforça as evidências do seu papel fundamental no desenvolvimento da síndrome. Pacientes que sofreram trauma grave com síndrome da resposta inflamatória podem apresentar uma incidência de 50 a 70% de CIVD ^(3,4).

A CIVD pode ocorrer em tumores sólidos e neoplasias hematológicas. O mecanismo envolvido é pouco compreendido, entretanto parece estar relacionado ao fator tissular (FT), expresso na superfície das células cancerosas. Evidências de ativação da coagulação intravascular podem ser observadas em 10 a 15% dos pacientes com tumores em metástase e em 25 a 20% dos pacientes com leucemia. Na leucemia promielocítica aguda, surge uma forma distinta de CIVD, que se caracteriza por uma hiperfibrinólise. Apesar de ser o sangramento, a manifestação clínica mais evidente nesses pacientes, ocorre também trombose disseminada ^(3,4).

Condições obstétricas também podem causar CIVD, que é uma complicação clássica no descolamento de placenta e embolia de líquido amniótico. A síndrome pode ser desencadeada, provavelmente, pela liberação de material tromboplástico, pois o grau do descolamento placentário correlaciona-se com a gravidade do quadro e o líquido amniótico é um potente ativador da coagulação *in vitro*. A pré-eclâmpsia e eclâmpsia também podem cursar com CIVD, já a coagulopatia da síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) é mais bem caracterizada como secundária à anemia hemolítica microangiopática, que é uma situação distinta de CIVD e discutida adiante ^(1, 6). Outras causas obstétricas de CIVD estão listadas na Tabela 1.

Doenças vasculares como, por exemplo, hemangiomas gigantes (Síndrome de Kasabach-Merritt) ou grandes aneurismas de aorta podem resultar em ativação local da coagulação, tendo por conseqüência a depleção sistêmica dos fatores de coagulação e plaquetas, consumidos localmente. Raramente, fatores ativados podem atingir a circulação sistêmica, desencadeando a CIVD. A incidência dessa síndrome clinicamente detectável em pacientes com hemangioma gigante é de 25% e em aneurisma de aorta é de 0,5 a 1%.

É importante mencionar um grupo de doenças caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, que inclui púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), anemia hemolítica microangiopática induzida por quimioterapia, hipertensão maligna e síndrome HELLP. A lesão endotelial é o evento comum nessas doenças, causando adesão e agregação plaquetária, trombose e alteração da fibrinólise. A coagulopatia presente na PTT e na SHU envolve, essencialmente, o consumo de plaquetas, mas não dos fatores da coagulação, sendo diferente daquela relacionada à CIVD^(3, 4).

	<i>Condições Clínicas</i>
<i>Medicina Interna</i>	Sepsis/infecções, leucemia, transplante, insuficiência hepática aguda, reações alérgicas, acidente ofídico, hipotermia, deficiência homozigótica de PC, tumores sólidos, cirrose, vasculite, Síndrome Kasabach-Merritt, SARA.
<i>Cirurgia</i>	Trauma, grandes operações, lesão SNC, embolia gordurosa, queimaduras, cirurgia cardíaca bypass, transplante de órgãos, aneurisma de aorta, tumores vasculares.
<i>Obstetrícia</i>	Embolia de líquido amniótico, DPP, aborto séptico, ruptura uterina, DHEG, sepsis, HELLP, feto morto retido.
<i>Medicina transfusional</i>	Reação hemolítica transfusional aguda, transfusão maciça.

Tabela 1: Condições clínicas associadas à CIVD.⁽⁶⁾

3. FISIOPATOLOGIA

Nos últimos anos, estudos envolvendo pacientes sépticos e modelos animais e humanos de endotoxemia e septicemia contribuíram imensamente para a compreensão da fisiopatologia da CIVD. Em linhas gerais, pode-se dizer que a deposição sistêmica de fibrina é resultado da geração de trombina, mediada pelo complexo fator tissular/fator VII ativado (FT/FVIIa) e da inibição ou disfunção dos anticoagulantes naturais, como a antitrombina (AT), a proteína C (PC), proteína S (PS) e inibidor da via do fator tissular

(TFPI). Em adição, a inibição da atividade fibrinolítica pelo aumento dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) resulta em remoção inadequada de fibrina, contribuindo, desta forma, para a trombose da microvasculatura. Citocinas, principalmente a interleucina-6, têm ação central nesse processo. A ativação sistêmica da coagulação promove não somente deposição de fibrina e trombose, mas também, consumo e conseqüente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, resultando freqüentemente em manifestações hemorrágicas. No conjunto, esses mecanismos fisiopatológicos explicam o desenvolvimento simultâneo de trombose e sangramento na CIVD (Figura 1). Deve ser salientado que não obstante as manifestações hemorrágicas sejam freqüentemente observadas ao exame clínico, é a trombose microvascular que, provavelmente, mais contribui para a disfunção de órgãos-alvo e mortalidade associadas à CIVD ⁽⁶⁾.

Diversas evidências apontam para o complexo FT/FVIIa como principal mediador da geração de trombina. Quando ocorre o bloqueio da via do FT/FVIIa por anticorpos monoclonais anti-FT ou anti-FVII, a geração de trombina é completamente inibida, prevenindo o desenvolvimento de CIVD e morte em primatas submetidos à infusão de endotoxina. Experimentos envolvendo a via intrínseca da coagulação demonstraram que tal via não contribui de modo importante para a geração de trombina, entretanto exerce funções relacionadas a outros sintomas da resposta inflamatória sistêmica como, por exemplo, a ocorrência de hipotensão ^(3, 4, 9).

A atividade dos principais reguladores da ativação da coagulação, como a AT, PC, PS e TFPI, está inibida nos pacientes com CIVD, contribuindo para a formação e deposição de fibrina em pequenos vasos sangüíneos. Os níveis plasmáticos de AT estão reduzidos devido ao consumo secundário à geração contínua de trombina, aumento da degradação pela elastase liberada por neutrófilos ativados e diminuição da sua síntese. A atividade do sistema PC/PS também está diminuída em decorrência do consumo e da diminuição da expressão de trombosmodulina nas células endoteliais. A fração livre da PS, que é um importante cofator da atividade da PC, encontra-se também diminuída. Os níveis de TFPI no plasma, geralmente, não estão reduzidos, mas há evidências de que sua atividade reguladora seja inadequada em pacientes com CIVD ^(3, 4, 9).

Experimentos demonstraram que a bacteremia e a endotoxemia resultam num rápido aumento da atividade fibrinolítica, seguida de sua supressão, sustentada pelo aumento mantido de PAI-1 no plasma, que é o principal inibidor do sistema fibrinolítico. Como conseqüência, sua atividade remanescente não é capaz de compensar a deposição

sistêmica de fibrina. Já na coagulopatia relacionada à leucemia promielocítica aguda há evidências de fibrinólise intensa ^(3, 4, 9).

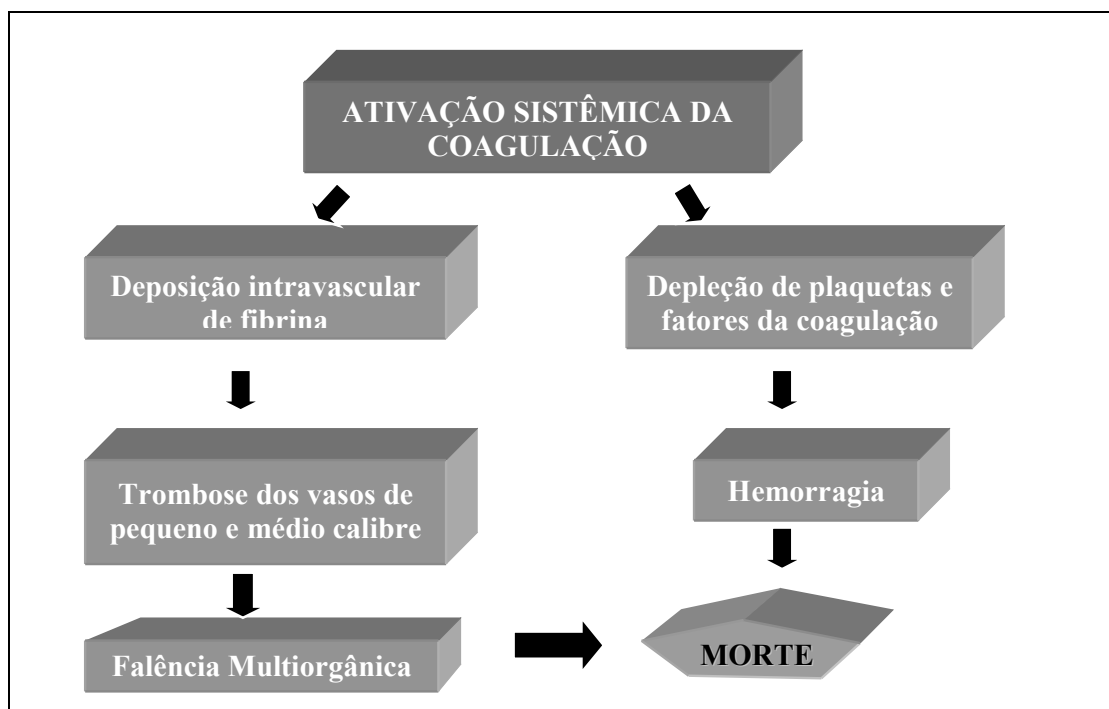


Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos na CIVD ⁽⁷⁾.

A relação existente entre inflamação e coagulação é inquestionável. A reação inflamatória ativa a coagulação sanguínea por promover a expressão de fator tissular no espaço intravascular, eliciar a expressão de moléculas de adesão de leucócitos na parede vascular, diminuir a atividade fibrinolítica e a função da via anticoagulante da PC ⁽²⁾. As citocinas são importantes mediadores dessas alterações e seu papel no desenvolvimento da CIVD vem se tornando cada vez mais claro ⁽⁶⁾. Diversas citocinas, que mediam a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (secundária a infecções e lesões teciduais extensas), são capazes de ativar a coagulação *in vitro*. Diversas investigações mostraram que o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é a primeira citocina a se elevar no plasma, seguido da elevação de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1). Experimentos envolvendo a administração dessas interleucinas em voluntários saudáveis ou em modelos animais com o uso de anticorpos que bloqueiam sua ação, sugeriram que a IL-6 é a principal responsável pela geração de trombina, provavelmente por regular a expressão de fator tissular. O TNF- α está envolvido na ativação da coagulação por induzir o aumento da IL-6 e também parece ser o principal mediador da depressão da atividade do sistema da PC, induzindo diminuição da expressão de trombosmodulina nas células endoteliais (Figura 2). A IL-1 é

um potente agonista da expressão de fator tissular *in vitro*. No entanto, seu papel *in vivo* ainda é pouco claro e o fato de sua elevação só ocorrer depois das principais alterações procoagulantes, decorrentes da administração de exotoxinas, torna a possibilidade de um papel direto no desenvolvimento da CIVD pouco provável ^(4, 10).

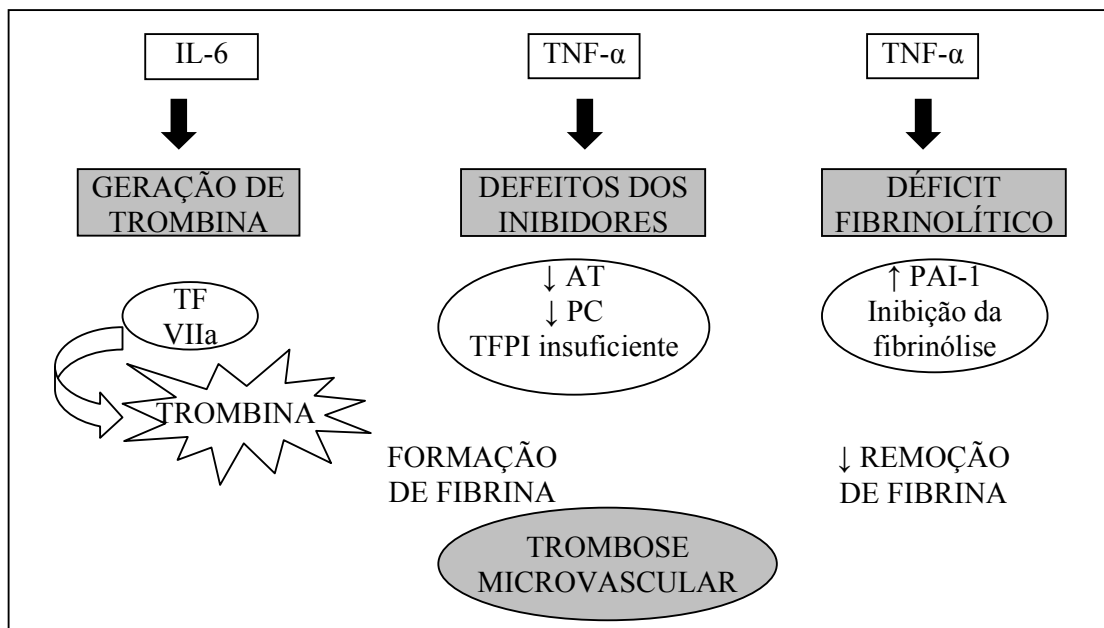


Figura 2: Papel das interleucinas na CIVD ⁽⁵⁾.

Por outro lado, a ativação descontrolada do sistema de coagulação não resulta apenas em trombose, mas também em inflamação e proliferação celular, mediadas principalmente pela ação da trombina. Essa alça de retroalimentação positiva se não controlada, pode progredir, promovendo lesão vascular, falência de múltiplos órgãos e morte. Os mecanismos que controlam esse processo ainda não foram completamente elucidados, mas a PC parece ser um importante mediador do controle ⁽²⁾.

4. DIAGNÓSTICO

Atualmente, não existe exame laboratorial que isoladamente defina ou afaste o diagnóstico de CIVD. Na maioria dos casos, o diagnóstico confiável desta síndrome é estabelecido pela combinação de alterações clínicas e laboratoriais compatíveis, além também, da presença de doença sabidamente relacionada à mesma ^(3, 6).

Através do exame clínico, observam-se os sinais de resposta inflamatória sistêmica, como febre, hipotensão, acidose; manifestações de sangramento difuso, como petéquias, equimoses e, ainda, sinais de trombose ⁽⁶⁾. As manifestações clínicas da CIVD estão listadas na Figura 3.

TROMBOSE	HEMORRAGIA
SN: ↓ consc., delírio, coma Pele: isquemia focal, gangrena Rins: oligúria, azotemia AR: SARA GI: ulceração aguda Anemia hemolítica	SN: sangramento i.c. Pele: petéquias, equimoses, sítios de venopunção Rins: hematúria Mucosas: epistaxis, gengivorragia GI: sangramento

Figura 3: Quadro clínico da CIVD ⁽⁶⁾.

Como a CIVD é um processo de gravidade progressiva, foi possível caracterizar sua evolução em fases, conforme a Tabela 2 ⁽⁵⁾.

<i>Fases da CIVD</i>	<i>Manifestações clínicas e laboratoriais</i>
<i>Fase 1 (ativação compensada)</i>	- Poucos sintomas - TTPA, TP, TT, fibrinogênio: N - Plaquetas: N/ limite - AT: ↓ discreta - DD, PDF, TAT, F ₁₊₂ : ↑
<i>Fase 2 (ativação descompensada)</i>	- Sangramentos + disfunção de órgãos - TTPA, TP, TT: ↑ - Plaquetas, fibrinogênio: ↓ - AT, fatores da coagulação: ↓ - DD, PDF, TAT, F ₁₊₂ : ↑↑
<i>Fase 3 (CIVD plenamente manifesta)</i>	- Sangramentos + disfunção de múltiplos órgãos - TTPA, TP, TT: ↑↑/ ↑↑↑ - Plaquetas, AT, fibrinogênio, fatores: ↓↓ - DD, PDF, TAT, F ₁₊₂ : ↑↑↑

Tabela 2: Fases da CIVD – manifestações clínicas e laboratoriais ⁽⁶⁾.

Os exames laboratoriais necessários para a confirmação diagnóstica de CIVD são:

- *Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de trombina (TT)*: ocorre prolongamento do TP e do TTPa, refletindo o consumo dos fatores da coagulação e caracteriza uma fase de ativação franca da coagulação. Se o exame for normal, a presença de CIVD não é excluída, visto que, nas suas fases iniciais, não ocorre consumo suficiente dos fatores de coagulação para prolongar o tempo desses exames. O TP e o TTPa realizados de forma seriada, diante da suspeita de CIVD, permitem avaliar a evolução do quadro desta síndrome e sua resposta terapêutica. O TT, por sua vez, reflete a hipofibrinogenemia decorrente do consumo de fibrinogênio e também se apresenta alterado mediante ação dos produtos de degradação da fibrina/ fibrinogênio (PDFs) sobre o fibrinogênio.

- *Contagem de plaquetas*: A contagem de plaquetas inicialmente baixa e, em particular, a sua queda progressiva são um achado sensível, ainda que pouco específico para avaliar a síndrome, uma vez que a agregação plaquetária é consequência da geração de trombina. A contagem de plaquetas estabilizada sugere que a formação de trombina tenha cessado.

- *Fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina (PDFs)*: O fibrinogênio plasmático deve ser dosado, porém em fases iniciais da CIVD, seus níveis podem permanecer normais ou mesmo elevados apesar da ativação da coagulação, pois se trata de proteína de fase aguda. Em casos graves de CIVD aparece a hipofibrinogenemia. O aumento dos PDFs é, geralmente, observado desde o início do quadro de CIVD. Nos últimos anos mostrou-se que testes de quantificação de dímeros-D, que é um dos produtos de degradação da fibrina no plasma; são mais sensíveis que os ensaios de PDFs e que níveis normais de dímeros-D têm um valor preditivo negativo para a presença de degradação intravascular da fibrina. Uma vez que o fibrinogênio é também degradado em regiões extravasculares, a elevação dos PDFs e de dímeros-D não implica necessariamente a presença de fibrinólise dentro dos vasos sanguíneos. Deve-se ainda considerar que PDFs são metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins e portanto os níveis plasmáticos destes produtos são influenciados pela função desses órgãos.

- *Dosagem dos fatores de coagulação e anti-coagulantes naturais (proteína C, antitrombina)*: A diminuição dos níveis de fatores da coagulação no plasma é refletida pelo prolongamento dos tempos de coagulação, resultante de seus consumos. A dosagem de fatores específicos como, por exemplo, fatores V e VIII, pode ser útil para auxiliar na diferenciação entre coagulopatia associada à insuficiência hepática e CIVD. A dosagem plasmática de AT e PC podem ter valor diagnóstico complementar nos casos com hipótese de CIVD que não pôde ser estabelecida após a realização dos exames mencionados acima.

- *Marcadores de ativação da coagulação - fibrinopeptídeo A (FPA), fragmento₁₊₂ da protrombina (F₁₊₂), fibrina solúvel e complexo trombina-antitrombina (TAT)*: Considerando que na CIVD ocorre formação intravascular de fibrina, a medida direta dos níveis desta proteína no plasma poderia contribuir para o diagnóstico definitivo da síndrome. Porém, testes dessa natureza não estão disponíveis ou validados para utilização na rotina de investigação diagnóstica de CIVD. Os marcadores FPA, F₁₊₂ e TAT indicam geração de trombina, com 80 a 90% de sensibilidade e especificidade, mas por

serem caros, geralmente, não estão disponíveis para uso rotineiro. Apesar de úteis em situações clínicas complexas, não são essenciais na prática clínica diária.

- *Observação do esfregaço de sangue periférico*: Tem importância nos casos de suspeita de CIVD à medida que a presença de hemácias fragmentadas, denominadas esquisócitos, indica ocorrência de trombose microvascular. O esfregaço de sangue periférico também pode revelar plaquetas escassas^(6,7), conforme observado na Figura 4.

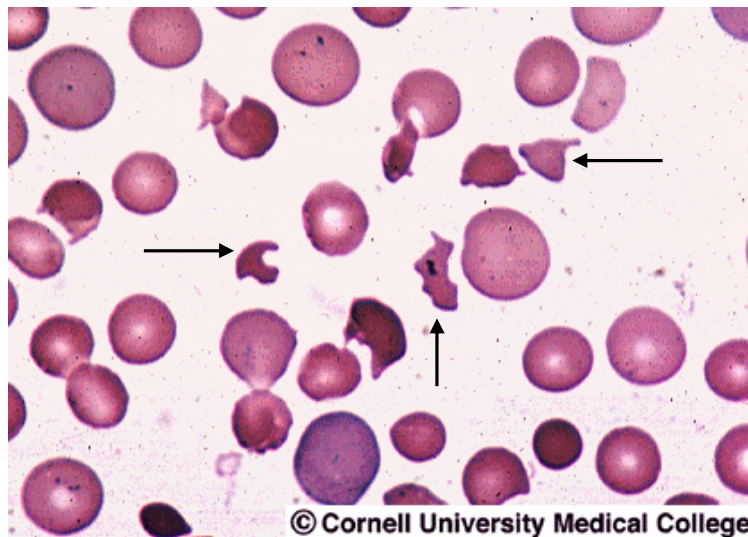


Figura 4: Presença de esquisócitos (setas) e plaquetas escassas em esfregaço sanguíneo⁽⁷⁾.

Em conclusão, a CIVD pode ser desencadeada por uma grande variedade de condições clínicas. Diante da suspeita desta síndrome, devem ser realizados a contagem de plaquetas, observação do esfregaço de sangue periférico, TP, TTPA, TT, dosagem de fibrinogênio, PDFs e dímeros-D. A repetição seriada desses exames é mais importante que seus resultados isolados, pois permite avaliar melhor a evolução desta síndrome. As dosagens de AT, PC ou fatores da coagulação podem ser efetuadas em casos determinados, dependendo da análise individual e disponibilidade do método diagnóstico. Devido às seqüelas devastadoras que a CIVD provoca e aos seus altos índices de morbidade e mortalidade, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz e imediato são imprescindíveis. Estratégias de suporte são utilizadas com a finalidade de manter o paciente estável, no entanto, atualmente, é de aceitação geral que a pedra angular do manejo da CIVD é o tratamento da doença de base. Futuramente, espera-se que uma melhor compreensão do papel das citocinas na coagulação sanguínea possibilite a descoberta de novos tratamentos para a CIVD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BICK, R. L. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost*, 8(1): 1-31, 2002.
2. ESMON, C. T.; FUKUDOME, K.; MATHER, T.; BODE, W.; REGAN, L. M.; STEARNS-KUROSAWA, D. J.; KUROSAWA, S. Inflammation, sepsis and coagulation. *Haematologica*, 84: 254-259, 1999.
3. LEVI, M.; TEN CATE, H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, 341: 586-592, 1999.
4. LEVI, M.; DE JONGE, E.; VAN DER POLL, T.; TEN CATE, H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 82: 695-705, 1999.
5. MULLER, B.; TEN CATE, H.; LEVI, M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Thromb Haemost*, 86: 706-712, 1999.
6. PINTÃO, M. C. T.; FRANCO, R. F. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 282-291, 2001.
7. SARMENTO, A.; ROCHA, P. Coagulação intravascular disseminada. Disponível em: http://users.med.up.pt/fcunha/PICU_Course_Traducoes_para_Internet/19_dic_Portuguese_vFinal.ppt
8. TAPPER, H.; HERWALD, H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*, 96: 2329-2337, 2000.
9. TEN CATE, H.; TIMMERMAN, J. J.; LEVI, M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 82: 713-717, 1999.
10. VAN, G. E.; SUHARTI, C.; TEN CATE, H.; DOLMANS, W. M.; VAN DER MEER, J. W.; TEN CATE, J. W.; BRANDJES, D. P. Review: infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*, 180: 176-186, 1999.

RESUMO

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) não é propriamente uma doença, mas uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação no espaço intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura. A ativação sistêmica da coagulação promove não somente deposição de fibrina e trombose, mas também, consumo e depleção dos fatores de coagulação e plaquetas, resultando frequentemente em hemorragias. A CIVD pode se desenvolver em associação a uma grande variedade de condições clínicas e para diagnosticá-la podem ser realizados exames laboratoriais de maneira seriada. Vale ressaltar que não existe, atualmente, exame laboratorial que isoladamente defina ou afaste o diagnóstico desta síndrome, porém, a evolução dos resultados é importante. Como a CIVD é sempre secundária a uma doença de base, a identificação e tratamento da condição predisponente são fundamentais para a sua resolução. Devido às seqüelas devastadoras, provocadas por essa síndrome, e ao seu alto índice de mortalidade, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz são imprescindíveis. O presente artigo visa esclarecer diversos aspectos sobre a etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico da CIVD.

Palavras-chaves: Coagulação Intravascular Disseminada. Coagulação. Diagnóstico precoce.