

# Coagulação Intravascular Disseminada

## Disseminated Intravascular Coagulation

Ana Paula Avenia Silvestre

**Resumo:** A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é considerada uma desordem sistêmica da hemostasia secundária a uma condição subjacente, resultante da superestimulação dos mecanismos de coagulação e anticoagulação. Está associada a diversas doenças como sepse, trauma, câncer e anormalidades obstétricas. É uma síndrome que consiste na ativação sistêmica da coagulação, com a conseguinte formação e deposição de fibrina, provocando trombose microvascular e disfunção isquêmica de diferentes órgãos. O consumo dos fatores de coagulação, assim como a ativação dos mecanismos fibrinolíticos contra-reguladores levam ao aparecimento de complicações hemorrágicas. Na maioria dos casos a evolução clínica é rápida e grave, e a imediata identificação e correção dos distúrbios são indispensáveis para a resolução da CIVD. A utilização de ferramentas diagnósticas precisas e eficazes contribuem para a obtenção do diagnóstico precoce, bem como a escolha do tratamento adequado, determinando melhor evolução do quadro. Diante da grande relação entre CIVD e o aumento da morbidade e mortalidade o objetivo do trabalho é fazer uma abordagem sobre os aspectos clínico-laboratoriais ligados à CIVD com base na literatura científica.

**Palavras-Chave:** Coagulação Intravascular Disseminada, Trombose, Hemorragia.

**Abstract:** The disseminated intravascular coagulation (DIC) is considered a systemic disorder of hemostasis secondary to an underlying condition resulting from high stimulation mechanisms of coagulation and anticoagulation. Is associated with several diseases such as sepsis, trauma, cancer and obstetric abnormalities. It`s consists in a systemic activation of coagulation, resulting in formation and deposition of fibrin, causing microvascular thrombosis and ischemic dysfunction of different organs. The consumption of clotting factors and the activation of the fibrinolytic counter-regulatory mechanisms leads to the appearance of hemorrhagic complications. In most of the cases the clinical course is fast and severe, and the immediate identification and correction of disturbances are essential for the resolution of DIC. The use of accurate and effective diagnostic tools contribute to the achievement of early diagnosis and the choice of appropriate treatment, determining the best development framework. Given the large ratio between DIC and increased of morbidity and mortality the objective of the work is to approach the clinical and laboratory aspects related to DIC based on scientific literature.

**Keywords:** Disseminated Intravascular Coagulation, Thrombosis, Bleeding

## INTRODUÇÃO

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida secundária a outras condições clínicas graves que promovem resposta inflamatória exacerbada, capaz de ativar o sistema de coagulação de forma difusa, e caracterizada por complicações trombóticas, comprometimento de órgãos e sintomas hemorrágicos (1). O equilíbrio hemostático depende da vasculatura normal, plaquetas, fatores procoagulantes e seus inibidores, e fibrinólise (2). Quando esse balanço é alterado ocorre uma ativação simultânea dos sistemas de coagulação e de fibrinólise na microvasculatura sistêmica. O quadro de hipercoagulabilidade gerado promove uma alta deposição de fibrina, que leva à oclusão de pequenos e médios vasos, contribuindo para a falência de múltiplos órgãos (3). Existem 4 mecanismos envolvidos na formação de fibrina na CIVD: ativação da resposta inflamatória, aumento da geração de trombina, supressão das vias naturais de anticoagulação e fibrinólise comprometida (4). Há uma variedade de manifestações clínicas graves que desencadeiam a CIVD (5) (Tabela 1). As doenças infecciosas, em particular a septicemia, são as mais comumente associadas à CIVD (6). Além disso, as infecções podem agravar doenças relacionadas com o risco de trombose e/ou hemorragias pela indução de trombocitopenia, disfunção hepática e choque (5). Na sepse bacteriana, as endotoxinas liberadas pelos microorganismos na corrente sanguínea acionam o fator tissular (FT), estimulando a coagulação, enquanto que em sepses virais a presença de complexos antígeno-anticorpo pode desencadear o processo (7). Um exemplo clínico de CIVD aguda é a púrpura fulminante secundária à sepse meningocócica, onde há o desenvolvimento de necrose hemorrágica de pele e gangrena de extremidades. Manifestações crônicas de CIVD podem existir na presença de quantidades pequenas ou localizadas de FT contido em material de carcinoma metastático, hemangiomas gigantes e feto morto retido (5).

O espectro de ativação da coagulação vai desde uma diminuição da contagem de plaquetas, prolongamento subclínico dos tempos de coagulação até à fulminante CIVD, caracterizada por trombose difusa. De forma simultânea, podem ocorrer sangramentos de vários sítios, o que frequentemente é a primeira manifestação notada (8). Em quadros subagudos de CIVD, a apresentação clínica dá-se por manifestações pró-trombóticas que dificultam a irrigação de diferentes órgãos, criando evidências bioquímicas de dano ou falência de órgãos (6). É importante salientar que a CIVD não

é uma doença por si só, mas uma complicação de uma doença já existente, e embora o tratamento da desordem subjacente seja fundamental para a resolução da síndrome, o tratamento de suporte para o sistema de coagulação também deve ser instaurado, com o objetivo de reconstituir as alterações microvasculares e reduzir as disfunções orgânicas (9).

---

**TABELA 1: Condições clínicas que podem estar associadas à CIVD.**

---

- 1) Sepses
- 2) Trauma
- 3) Tumores sólidos e vasculares
- 4) Leucemia promielocítica aguda
- 5) Grandes cirurgias
- 6) Queimaduras
- 7) Embolia de líquido amniótico
- 8) Ruptura de placenta
- 9) Aneurisma da aorta
- 10) Reação transfusional aguda

---

Fonte: Kramer *et al*, 2002

---

O diagnóstico de CIVD é baseado na presença de uma doença de base, testes laboratoriais que indicam a presença de fibrina solúvel formada e o consumo de plaquetas, e atividade dos fatores hemostáticos (5). Os exames laboratoriais mostram evidências de ativação pró-coagulante, ativação da fibrinólise, inibidores da coagulação diminuídos, dano e/ou falência de órgãos (10). Testes seriados de coagulação são mais úteis para o estabelecimento do diagnóstico da CIVD, bem como para o monitoramento da terapia (11). Porém, não há na rotina laboratorial algum teste que seja sensível ou específico o suficiente para permitir um diagnóstico definitivo, e, grande parte dos testes mais sofisticados não está disponível para a rotina dos laboratórios hospitalares.

Diante da grande relação entre CIVD e o aumento da morbidade e mortalidade, o conhecimento da fisiopatologia da síndrome e a utilização de métodos eficazes para a obtenção do diagnóstico precoce é fundamental, na tentativa de minimizar as complicações e auxiliar na resolução das condições instaladas, contribuindo para um

melhor prognóstico. Dessa forma, o trabalho teve por objetivo realizar uma abordagem sobre os aspectos clínico-laboratoriais ligados à CIVD com base na literatura.

## **FISIOPATOLOGIA DA CIVD**

O marco da desordem hemostática se dá pelo desequilíbrio entre a formação intravascular de fibrina e sua remoção. As células endoteliais têm um papel fundamental na modulação da resposta procoagulante, por expressar proteínas anticoagulantes naturais, como a trombomodulina, heparina e o óxido nítrico (1). A injúria endotelial por isquemia, mediadores químicos ou por adesão leucocitária resulta na redução dessa resposta anticoagulante e da atividade antiinflamatória, predispondo à CIVD (12). O início da coagulação durante o desenvolvimento da CIVD é Fator Tissular (TF) dependente, o qual é expresso nas células endoteliais e mononucleares durante um processo inflamatório instalado. O FT normalmente encontra-se em grandes quantidades na camada adventícia dos grandes vasos, cardiomiócitos e tecido subcutâneo. Sob a ação de mediadores químicos e proteína C reativa, o FT é expresso pelos monócitos e macrófagos na circulação sistêmica durante a resposta inflamatória (13). Essas células ativadas liberam citocinas pró-inflamatórias, as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o  $\alpha$ -fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) capazes de promover a ativação da coagulação e da fibrinólise (14). Enquanto as citocinas e mediadores inflamatórios induzem a coagulação, trombina e outras proteases interagem com receptores específicos nas superfícies das células promovendo mais inflamação (15), criando um ciclo entre inflamação e coagulação (16). A ativação das plaquetas também desempenha um papel importante na inflamação induzida por coagulação, pois essas células secretam proteínas pró -inflamatórias e fatores de crescimento e, conseqüentemente, contribuem para a exacerbação do processo (13). Esse *feedback* positivo entre resposta inflamatória e coagulação é responsável pelo desenvolvimento progressivo da CIVD (17).

As vias pró-coagulantes são normalmente reguladas em 4 diferentes níveis:

1) Via do inibidor do FT (TFPI): o FT ativo combina-se com o fator VIIa, dando início à via extrínseca da cascata de coagulação. No entanto, o aumento da atividade do complexo FT/VIIa compromete a ação do TFPI, um inibidor natural, gerando um decréscimo nos seus níveis (1,20,21);

2) Via da antitrombina (AT): A formação de trombina e ativação do fator X é regulada pela AT. Porém, defeitos fisiológicos dessa via causados pelo aumento do complexo trombina/antitrombina (TAT) e pela ação da elastase derivada de neutrófilos em resposta ao estímulo inflamatório reduzem os níveis de AT(11,19);

3) Via da Proteína C ativada (APC): Responsável pela inativação dos cofatores Va e VIIIa, além de auxiliar na inibição da formação de trombina. Na tentativa de atenuar os efeitos

procoagulantes, o endotélio expõe em sua superfície receptores de trombomodulina (TM). A TM se liga à trombina, seqüestrando-a, formando um complexo que ativa a PC. Contudo, a atividade da APC é comprometida pelo aumento do consumo de fatores, pela diminuição dos níveis de seu cofator, a proteína S, e pelos altos níveis de TNF-  $\alpha$ , causando interferência na regulação exercida pela trombomodulina nas células endoteliais, e impedindo a adequada ativação da PC (18, 19, 41). A via anticoagulante da PC é o principal mecanismo de controle de trombooses microvasculares. Há hipóteses que, durante a CIVD, a conversão da PC em APC é severamente limitada devido ao decréscimo dos receptores de trombomodulina na superfície endotelial (22).

4) Via do inibidor do ativador do plasminogênio tipo I (PAI-I): Trata-se da via de inibição da fibrinólise e de depressão da resposta anticoagulante. Os altos níveis plasmáticos de PAI-I atuam sobre as células endoteliais, impedindo-as de liberar ativadores de plasminogênio, e conseqüentemente inibindo a formação da plasmina. A plasmina é a enzima responsável pela degradação da fibrina, porém, sua ação torna-se insuficiente, facilitando assim a propagação da coagulação (1, 21). Sendo assim, no ponto máximo de ativação da coagulação, a fibrinólise também é ativada, contudo, os estímulos exercidos pelo TNF-  $\alpha$  e interleucinas promovem a liberação de PAI-I, suprimindo assim a resposta anticoagulante (4). A ativação do sistema de fibrinólise associada à geração intravascular de trombina é observada em todos os casos de CIVD (23). Este fato pode ser demonstrado, pois a clivagem da fibrina e do fibrinogênio é detectada pela presença de produtos de degradação de fibrina (PDFs) e D-dímeros circulantes. Altos níveis de PAI-I e do complexo  $\alpha$ 2-plasmina-antiplasmina (PAP) são marcadores do desenvolvimento gradual de CIVD. A capacidade anticoagulante severamente reduzida e a fibrinólise inibida se opõem a uma massiva ativação da coagulação, finalmente levando à deposição de fibrina (19). Diante disso, o comprometimento da função de diferentes órgãos devido à hipercoagulabilidade é

considerado o aspecto mais importante da patologia da CIVD (12). Todavia, à medida que o quadro se estende a depleção de plaquetas, protrombina e outras proteínas da hemostasia podem levar à coagulopatia por consumo, e em um estágio avançado, a atividade de fibrinólise será exacerbada, gerando manifestações hemorrágicas difusas. Nessa etapa de alta atividade fibrinolítica, os PDFs resultantes do processo interferem na formação dos coágulos de fibrina, causando um círculo vicioso que resulta em mais sangramento (2). As manifestações clínicas que geram suspeitas surgem na forma de cianose, bem como disfunção de órgãos específicos. Em quadros agudos, sangramentos de grande magnitude, choque e sintomas de hipoperfusão de vários leitos vasculares são as principais características clínicas. Epistaxis, hematúria, sangramentos intraoral, pulmonar e gastrointestinal são comuns. A oclusão vascular comumente leva à isquemia de extremidades e de capilares glomerulares causando insuficiência renal aguda (7, 24).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da CIVD é realizado sempre em associação a uma doença de base. Os ensaios existentes para a determinação do quadro de CIVD podem ser subdivididos em:

### *- Marcadores de geração de Trombina;*

A detecção de trombose microvascular é considerada necessária para a determinação de CIVD. Mesmo em pacientes que ainda não desenvolveram manifestações clínicas, marcadores plasmáticos de ativação podem ser detectados. Dentre eles estão os que demonstram a formação da trombina. Durante a conversão de protrombina em trombina, fragmentos e espécies intermediárias são liberados na forma inativa, e estes servem de marcadores para o diagnóstico. São eles os fragmentos de ativação de protrombina (F1+2). A conversão de fibrinogênio em fibrina pode ser monitorada, refletindo a ação direta da trombina pelo aumento dos níveis plasmáticos de fibrinopeptídeo A (Fp-a). O complexo TAT reflete a quantidade de trombina gerada na circulação, apresentando-se elevado devido à alta combinação da trombina à AT. Esses testes são indicadores sensíveis de CIVD não manifesta, porém, não estão disponíveis para a rotina laboratorial (6, 12, 25).

*- Marcadores de Ativação e Degradação de Fibrina;*

A determinação da presença de fibrina solúvel é crucial no manejo diagnóstico da CIVD. Isso pode ser avaliado a partir da detecção plasmática dos PDFs, que são formados quando a plasmina quebra a fibrina e/ou fibrinogênio. Podem ser detectados por ELISA e aglutinação em látex.

Epítomos derivados especificamente da degradação da fibrina pela plasmina também podem ser mensurados, no ensaio de D-dímeros. Este último indica que a coagulação e a fibrinólise estão ocorrendo, e também se encontra em níveis elevados na fase que antecede as manifestações da CIVD (6, 26).

*- Marcadores da Fibrinólise;*

Pacientes com CIVD severa podem apresentar atividade fibrinolítica exacerbada. A dosagem direta dos níveis séricos de plasmina é dificultada, pela rapidez de sua complexação com a  $\alpha$ 2-antiplasmina (AP). Altos níveis do complexo plasmina - antiplasmina (PAP) podem ser detectados por ELISA, imunoeletroforese e radioimunoensaio. No entanto, as metodologias que determinam a presença dos marcadores moleculares da coagulação ainda não foram padronizadas. Baixos níveis de plasminogênio e  $\alpha$ 2-antiplasmina indicam o consumo destas proteínas. Altas concentrações de PAI-I são encontradas em pacientes com CIVD manifesta, indicando um mau prognóstico (12, 25).

*- Fatores e Inibidores da Coagulação;*

O consumo dos fatores de coagulação caracteriza-se pela queda de seus níveis plasmáticos, como é o caso dos fatores V e VII. Isso se reflete no prolongamento dos tempos globais de coagulação - Tempo de Protrombina (TAP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA). Os níveis de fibrinogênio podem não estar alterados por ser esta uma proteína de fase aguda. AT e PC encontram-se em baixas concentrações devido à deficiência, comprometimento e exaustão desses inibidores fisiológicos. O ELISA é a metodologia de escolha para a determinação desses parâmetros, considerados marcadores de prognóstico (6, 12, 26).

- *Contagem de Plaquetas*

A formação de trombina induz a acentuada agregação plaquetária em CIVD. O estímulo hipercoagulável promove o consumo e depleção dessas células. A contagem de plaquetas inicialmente baixa, e particularmente a sua queda progressiva é um achado sensível, ainda que pouco específico da síndrome. Uma diminuição contínua em intervalos de 1-4 horas dessa contagem indicam geração de trombina. A análise do esfregaço sanguíneo também dá informações que podem auxiliar no diagnóstico, já que há um aumento da fragmentação dos eritrócitos durante o desenvolvimento do quadro. As dosagens de analitos bioquímicos ajudam na avaliação do comprometimento de órgãos, podendo-se observar aumento das concentrações de desidrogenase láctica (LDH) e creatinina (12,8).

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) propôs um sistema de algoritmo para relacionar alguns dados laboratoriais com a presença de CIVD (Tabela 2). Porém, alguns itens ainda não foram bem definidos, como os níveis de *Cut-off* dos marcadores de fibrina, os PDFs e D-dímeros (27).

---

**TABELA 2: Algoritmo para diagnóstico de CIVD.**

---

1 - Existência de uma doença de base;

2 - Contagem de plaquetas:  $>100 = 0$  ;  $<100 = 1$  ;  $<50 = 2$

3 - Tempo de Protrombina (TAP):  $<3 \text{ seg} = 0$  ;  $>3 \text{ seg e } < 6 \text{ seg} = 1$  ;  $>6 \text{ seg} = 2$

4 - Produtos de degradação de fibrina (PDFs): Normal = 0 ; Aumento moderado = 2 ; Grande aumento = 3

5 - Nível de Fibrinogênio:  $> 1.0\text{g/l} = 0$ ;  $<1.0\text{g/l} = 1$

Calcular: Maior ou igual a 5 = Compatível com CIVD Manifesta, repetir escore diariamente;

Menor que 5 = Sugestivo de CIVD não manifesta, repetir escore em 1 ou 2 dias.

---

Fonte: Pintão *et al*, 2001.

---



Este sistema utiliza exames laboratoriais simples disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares e apresenta uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 97% (6).

## **TRATAMENTO**

O primeiro passo para a resolução da síndrome sem dúvidas é o tratamento da doença de base. Enquanto isso, medidas de suporte, como administração de fluidos, antibioticoterapia, correção de distúrbios hidroeletrolíticos e ácidobásicos, suporte ventilatório e cardiocirculatório podem ser necessárias (8). De forma geral, as intervenções se baseiam no uso de anticoagulantes, administração de inibidores fisiológicos da coagulação e na reposição de plasma e plaquetas (28). A eficácia do tratamento com reposição de plasma ou de plaquetas não foi comprovada em ensaios randomizados controlados. Contudo, o tratamento de substituição parece ainda ser a opção mais racional, particularmente quando há depleção considerável de fatores em pacientes que apresentam hemorragias, ou estão sob risco de desenvolverem sangramentos (16).

Além da terapia de suporte, os anticoagulantes são utilizados como ferramentas alternativas que visam minimizar os efeitos hipercoaguláveis. Dentre os anticoagulantes mais usados na rotina destaca-se a heparina, porém, há controvérsias quanto a sua utilização, surgindo debates com relação à segurança de seu uso em pacientes com CIVD complicada, já que nesta situação os sintomas hemorrágicos são característicos. Há dados na literatura que mostram que o uso de proteínas recombinantes no tratamento, como a trombomodulina recombinante humana (ART 123) pode ser uma alternativa para a substituição da heparina, pois foi demonstrado que o seu uso melhora significativamente os sintomas hemorrágicos quando comparado à heparina. A ação da ART 123 dá-se pela sua ligação à trombina, formando um complexo que ativa a produção de APC, e na presença de PS inativa os fatores VIIIa e Va (29). Há estudos que sugerem que o uso de AT recombinante em pacientes sépticos com CIVD aguda reduz significativamente a mortalidade em relação à heparina (30).

O mesilato de gabexato, um inibidor sintético de protease que age sobre a atividade da trombina, também é largamente utilizado como terapia alternativa em CIVD (31). O uso de análogos de APC contribui efetivamente para o aumento da

sobrevida de pacientes com CIVD manifesta, por limitar a resposta inflamatória principalmente em casos de sepse (32). A administração de APC também age significativamente na redução dos níveis de D-dímeros e de IL6 (12).

## **DISCUSSÃO**

Em CIVD a determinação da formação de fibrina é o ponto de partida para o diagnóstico, pois essa é a forma mais fidedigna de caracterização da síndrome. Sua formação se dá pela geração de trombina mediada pelo FT, em conjunto à disfunção de mecanismos inibitórios (3). À medida que a fibrina vai sendo formada, os marcadores séricos de ativação podem ser detectados mesmo em etapas iniciais, observando-se o aumento dos níveis de D-dímeros, PDFs, TAT, e diminuição de AT (33). O FT exerce um papel importante como mediador inflamatório e isquêmico, pois é o marco inicial de ativação da via extrínseca da coagulação. Em pacientes expostos a condições associadas à CIVD, os níveis de FT são significativamente maiores em relação aos pacientes controle (34).

O diagnóstico de CIVD não pode ser baseado no resultado de um único teste, devido à falta de especificidade da maioria dos ensaios disponíveis para a determinação desta condição. Exemplo disso, a contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> ou o seu rápido decréscimo são indicadores sensíveis, porém não específicos de CIVD (19). Há uma variedade de distúrbios da hemostasia que se caracterizam laboratorialmente de forma semelhante à CIVD e devem sempre ser considerados no diagnóstico diferencial (35). A avaliação final se dá pela presença de uma condição subjacente associada à CIVD, combinada a sinais e dados laboratoriais característicos que sugiram o desenvolvimento dos distúrbios.

A apresentação clínica da CIVD depende da condição que a desencadeia. Alguns pacientes podem desenvolver manifestações moderadas, ou mesmo não apresentarem sintomas (36). Há também dificuldades em detectar as etapas precedentes e condições crônicas. Nesses casos não há evidências de características clínicas em desenvolvimento, e os testes laboratoriais podem ser normais (6). Daí a importância de lançar mão das diferentes ferramentas de diagnóstico disponíveis com a finalidade de minimizar as conseqüências relacionadas à CIVD, e monitorar o seu progresso, pois tal condição está associada ao aumento da mortalidade na maioria dos casos (33). O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são de grande importância

para a melhora dos pacientes e resolução da CIVD (36). No entanto, muitos dos ensaios para determinação de marcadores moleculares da hemostasia não estão disponíveis para a rotina laboratorial devido ao alto custo e complexidade desses testes, (12), e dessa forma, estes testes acabam tendo maior relevância na pesquisa clínica (19). Apesar da baixa sensibilidade, a determinação do TAP, TTPA, contagem de plaquetas e dosagens de proteínas da coagulação ainda são os métodos mais utilizados para o diagnóstico. O que se observa é uma alteração simultânea desses parâmetros durante as manifestações, porém, em fases iniciais podem permanecer dentro da normalidade (10). A caracterização do fibrinogênio plasmático, por exemplo, não é um dado sensível, por se tratar de uma proteína de fase aguda que frequentemente encontra-se elevada em processos inflamatórios, enquanto que, hipofibrinogenemia decorrente da conversão exacerbada do fibrinogênio em fibrina, é detectada somente em casos severos de CIVD (4). Alguns estudos (37), não encontraram diferenças significativas entre os valores de TAP, TTPA e fibrinogênio entre os pacientes com CIVD, pré-CIVD e aqueles sem suspeitas clínicas, sugerindo que os testes de rotina isolados não são úteis para o diagnóstico da síndrome. Entre os marcadores moleculares, os níveis plasmáticos de D-dímeros, PDFs e TAT estavam significativamente aumentados nas fases de pré-CIVD e na CIVD manifesta, indicando que estes parâmetros contribuem ativamente para determinação da condição, mesmo em etapas que antecedem as manifestações clínicas (38). (Tabelas 3 e 4)

---

***TABELA 3: Parâmetros Hemostáticos em Pacientes com CIVD, Pré-Civd e Não-CIVD.***

---

	CIVD	PRÉ-CIVD	NÃO-CIVD
TTPA (seg)	43.2 ± 13.0	34.3 ± 10.4	35.7 ± 17.9
TAP (seg)	13.9 ± 3.7	14.4 ± 5.0	12.0 ± 2.3
Fibrinogênio (mg/dl)	183 ± 130	271 ± 82.1	267 ± 84

---

Fonte: Okugawa *et al*, 2000.

---

**TABELA 4: Níveis Plasmáticos de Marcadores Hemostáticos Moleculares em Pacientes com CIVD, Pré-CIVD e Não-CIVD.**

	CIVD	PRÉ-CIVD	NÃO-CIVD
TAT (ng/ml)	33.8 ± 29.8	23.9 ± 35.8	9.58 ± 19.2
D-DÍMEROS (µg/ml)	21.5 ± 14.3	9.02 ± 6.37	1.86 ± 2.53
PDFs (µg/ml)	418 ± 120	164 ± 118	20.5 ± 29.5
TM (ng/ml)	31.6 ± 24.2	30.9 ± 18.9	19.9 ± 17.8

Fonte: Okugawa *et al*, 2000.

Os D-dímeros são reconhecidos atualmente como os mais específicos indicadores da ativação da coagulação e da fibrinólise, sendo de grande importância para o diagnóstico precoce da CIVD. A sua principal aplicação clínica diz respeito à possibilidade de exclusão diagnóstica de distúrbios tromboembólicos quando os seus níveis estão normais (39). Estudos mostram que ratos com deficiência de PC têm baixa sobrevivência por desenvolverem danos mais extensivos decorrente da alta deposição de fibrina após a injeção de endotoxinas quando comparados a ratos comuns (40). Níveis de AT e PC encontram-se reduzidos em 87% das amostras compatíveis com CIVD após o cálculo do escore. O escore proposto pelo ISTH possui validade desde que haja uma alta liberação dos marcadores de ativação da coagulação e consumo de inibidores naturais. Nessa situação, há uma grande relação entre a presença dos monômeros de fibrina e o escore positivo, de forma que ambos têm o mesmo desempenho para prever resultados desfavoráveis, e a combinação positiva entre estes é um fator de mau prognóstico (27). A alta concentração de TAT é observada em todos os casos de

CIVD, demonstrando a ativação exacerbada da coagulação, consequência da grande quantidade de trombina formada (23).

Embora as tendências de sangramento possam ser tratadas através de terapias de substituição de concentrados de plaquetas e plasma fresco congelado, o comprometimento da irrigação de órgãos, muitas vezes irreversível, não é solucionado facilmente. Terapias anticoagulantes com heparina e concentrados de AT nem sempre podem prevenir o progresso da falência dos órgãos. Com isso, é importante investigar a fisiopatologia do comprometimento desses órgãos para melhorar o prognóstico em CIVD (23). Estudos comprovam que o diagnóstico precoce seguido de terapia é importante, visto que a eficácia do tratamento depende da fase em que este é iniciado, apresentando melhor êxito quando empregado na fase de pré-CIVD (38). Entretanto, os exames utilizados na rotina atual não são os mais adequados para a determinação da pré-CIVD, de forma que o diagnóstico precoce é prejudicado diante da falta de sensibilidade destes testes em relação ao emprego das metodologias de dosagem de moléculas de ativação da coagulação. A adoção dessas metodologias como rotina contribuiria diretamente para a determinação precoce da síndrome, bem como para com o sucesso do tratamento.

## **CONCLUSÃO**

Embora secundária a outras doenças, o desenvolvimento da CIVD contribui para o agravamento de diferentes patologias. O entendimento dos mecanismos envolvidos no processo e a obtenção do diagnóstico precoce são imprescindíveis para a resolução das condições clínicas em questão. Sendo assim, a evolução favorável, desaparecimento das manifestações clínicas, e eficácia do tratamento dependem diretamente do diagnóstico precoce. O monitoramento através da realização contínua de exames até o restabelecimento das funções orgânicas normais também se torna necessário diante da associação entre CIVD e aumento da mortalidade. A adoção de um conjunto de parâmetros diagnósticos mais sensíveis e precisos em relação aos que são usados atualmente durante a rotina contribuiria diretamente para o sucesso terapêutico e maior sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Slofstra SH, Spek CA, Ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *The Hematology Journal*. 2003; 4:295-302.
2. Letsky EA. Disseminated Intravascular Coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 15(4):623-644.
3. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Musuruana J, Bucciarelli S *et al*. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:943-946.
4. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal*. 2006; 4(4):1-9.
5. Kramer J, Otten HM, Levi M, Ten Cate H. The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases. *Réanimation*. 2002; 11:575-583.
6. Ho LWW, Kam PCA, Thong CL. Disseminated intravascular coagulation. *Anaesthesia & Critical Care*. 2005; 16:151-161.
7. Trotter L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2004; 4(4):176-180.
8. Pintão MCT, Franco R. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina Ribeirão Preto*. 2001; 34:282-291.
9. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2006; 19(1):127-142.

10. Prieto M. Disseminated intravascular coagulation. *International Congress Series*. 2002; 1237: 163-168.
11. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Critical Care Clinics*. 2005; 21:449-467.
12. Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 344:13-21.
13. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium and coagulation in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008; 83:536-545.
14. Zeeleder S, Hack E, Willemin WA. Disseminated coagulation in sepsis. *Chest*. 2005; 128:2864-2875.
15. Coughlin SR. Thrombin signaling and protease activated receptors. *Nature*. 2000; 407:258-264.
16. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ*. 2003; 327:974-977.
17. Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2000; 28(9):9-11.
18. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*. 2001; 29(7):90-94.
19. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *Journal of Critical Care*. 2001; 16(4):167-177.
20. Levi M, Van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109:2698-2704.

21. Watanabe R, Wada H, Sakakura M, Mori Y, Nakasaki T, Okugawa Y *et al.* Plasma levels of activated protein C-protein C inhibitor complex in patients with hypercoagulable states. *American Journal of Hematology.* 2000; 65:35-40.
22. Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Critical Care Medicine.* 2001; 29: 69-74.
23. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I *et al.* AN enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Critical Care Medicine.* 2001; 29(6):1164-1168.
24. Barret JP, Gomez PA. Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns.* 2005; 31:354-357.
25. Levi M, De Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Reviews.* 2002;16:217-223.
26. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: Clinical and laboratory aspects. *American Journal of Hematology.* 1998; 59:65-73.
27. Cauchie PH, Cauchie CH, Boudjeltia KZ, Carlier E, Deschepper N, Govaerts D *et al.* Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in general hospital-Meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation. *American Journal of Hematology.* 2006; 81:414-419.
28. Levi M, Ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *N Engl Journal of Medicine.* 1999; 341:586-592.
29. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R *et al.* Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of phase III, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 5:31-41.



30. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 4:90-97.
31. Wada H, Mori Y, Okabayashi K, Gabazza EC, Kushiya F, Watanabe M et al. High plasma fibrinogen level is associated with poor outcome in DIC patients. *American Journal of Hematology*. 2003; 72:1-7.
32. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2:1924-1933.
33. Okabayashi K, Wada H, Ohta S, Shiku H, Nobori T, Maruyama K. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *American Journal of Hematology*. 2004; 76:225-229.
34. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Critical Care Medicine*. 2001; 29(2):262-265.
35. Duran I, Tannock IF. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of metastatic prostate cancer. *J Gen Intern Medicine*. 2005; 21:c6-c8.
36. Lee JH, Song JW, Song KS. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation: A comparative study using criteria from International Society versus the Korean Society on thrombosis and hemostasis. *Yonsei Med Journal*. 2007; 48(4):595-600.

37. Okugawa Y, Wada H, Noda T, Sakakura M, Nakasaki T, Watanabe R et al. Increased plasma levels of tissue factor pathway inhibitor-activated factor X complex in patients with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Hematology*. 2000; 65:210-214.
38. Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T, Shimura M et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Hematology*. 1999; 60:273-276.
39. Moresco RN, Silia LMR. Aplicação do D-dímero na investigação de distúrbios tromboembólicos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2005; 37(1)19-21.
40. Levi M, Dörffler-Melly J, Reitsma P, Büller H, Florquin S, Van der Poll T et al. Aggravation of endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and cytokine activation in heterozygous protein-C-deficient mice. *Blood*. 2003; 101(12):4823-4827.
41. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T, Ten Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*. 2000; 28(9):s20-s24.