

BMJ Best Practice

Coagulação intravascular disseminada

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	12
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	19
Acompanhamento	20
Recomendações	20
Complicações	20
Prognóstico	21
Diretrizes	22
Diretrizes de diagnóstico	22
Diretrizes de tratamento	22
Referências	23
Aviso legal	25

Resumo

- ♦ Uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação das vias de coagulação, que resulta na formação de trombos intravasculares e na depleção de plaquetas e dos fatores de coagulação.
- ♦ A história clínica pode incluir epistaxe, sangramento gengival, hematúria, oligúria, tosse, dispneia, febre, delirium e coma. O exame físico pode revelar petéquias, equimose, gangrena, desorientação mental, hipóxia, hipotensão e sangramento gastrointestinal.
- ♦ O diagnóstico baseia-se na presença de ≥ 1 condições subjacentes conhecidas que causam a coagulação intravascular disseminada (CIVD) associada a alterações nos testes de coagulação: redução da contagem plaquetária, aumento do tempo de protrombina, aumento do marcador relacionado à fibrina (dímero D/ produtos de degradação da fibrina) e diminuição do nível de fibrinogênio.
- ♦ Indica-se o tratamento agressivo da doença subjacente, bem como plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas, antitrombina III, inibidor da via de fator tecidual, heparina e fator VII recombinante ativado para episódios hemorrágicos refratários.
- ♦ As complicações incluem hemorragia com risco de vida, insuficiência renal aguda, gangrena e perda de dedos.

Definição

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação das vias de coagulação, que resulta na formação de trombos intravasculares e na depleção de plaquetas e dos fatores de coagulação. Os trombos podem causar obstrução vascular/isquemia e insuficiência de múltiplos órgãos. Pode ocorrer sangramento espontâneo. Sangramento generalizado, evidenciado por pelo menos 3 locais não relacionados, é altamente sugestivo para CIVD.

A CIVD pode ser desencadeada por trauma significativo, destruição de órgãos, sepse ou infecção grave, doenças obstétricas graves, algumas malignidades, doenças vasculares graves e reações tóxicas ou imunológicas graves.[1] [2]

Epidemiologia

Muitas condições podem causar a coagulação intravascular disseminada (CIVD); portanto, é difícil determinar a incidência geral. Idade e sexo não são bons preditores. A mortalidade é alta. Por exemplo, a presença de CIVD em pacientes com trauma maior resultará em aumento significativo da mortalidade em geral. Uma vez que a incidência global de diversas condições subjacentes, como trauma maior e sepse, permanece alta, é improvável que haja redução da incidência de CIVD em um futuro próximo. Entretanto, novas descobertas em relação à fisiopatologia conduziram a novos tratamentos que provavelmente reduzirão a mortalidade e a morbidade.[1]

Etiologia

Estados patológicos que desencadeiam a ativação sistêmica da coagulação podem causar a coagulação intravascular disseminada (CIVD). As causas incluem:

- Sepse/infecção grave, trauma maior ou queimaduras
- Algumas malignidades (leucemia mieloide aguda ou adenocarcinoma secretor de mucina metastático)
- Doenças obstétricas (embolia do líquido amniótico, eclâmpsia, placenta abrupta, síndrome do feto morto retido)
- Grave destruição ou insuficiência de órgão (pancreatite grave, insuficiência hepática aguda)
- Doenças vasculares (síndrome de Kasabach-Merritt ou hemangiomas gigantes, grandes aneurismas da aorta)
- Reações tóxicas ou imunológicas graves (reação a transfusão de sangue ou reações hemolíticas, rejeição a transplante de órgão, picada de cobra).

A CIVD induzida por essas causas pode ser aguda ou crônica. A CIVD aguda é mais comum com condições subjacentes de início rápido como trauma maior, sepse/infecção grave e transfusão de sangue maciça. A CIVD crônica é mais comum com doenças menos agudas, como malignidades, hemoglobinúria paroxística noturna e doença de Raynaud. A CIVD localizada (caracterizada por sangramento ou trombose limitados a um local anatômico específico) está associada a uma doença subjacente, como aneurisma da aorta, hemangioma gigante e rejeição hiperaguda de alotransplante renal.[1] [2]

Fisiopatologia

Duas importantes características da coagulação intravascular disseminada (CIVD) são a contínua geração de fibrina intravascular e o consumo/depleção de pró-coagulantes e plaquetas. O aumento da coagulação é acompanhado pela redução da fibrinólise. A produção de trombina é intensificada pela ativação das vias extrínsecas do fator tecidual (VIIa). A trombina, uma enzima proteolítica, cliva o fibrinogênio para formar a fibrina. Sem a neutralização funcional das vias de anticoagulação, o aumento da trombina amplifica de maneira contínua a cascata de coagulação por meio de seu feedback positivo e da depleção de consumo de pró-coagulantes e plaquetas, por fim causando deposição disseminada de fibrina, resultando em insuficiência de múltiplos órgãos.

Outro mecanismo coexistente no desenvolvimento da CIVD está relacionado ao sistema fibrinolítico debilitado, que inclui inibidor da via do fator tecidual, antitrombina III e sistema da proteína C. A plasmina, que degrada a fibrina em produtos de degradação da fibrina mensuráveis, é o principal componente do sistema fibrinolítico. O sistema fibrinolítico debilitado provavelmente é decorrente de uma produção reduzida de plasmina devido a um aumento sustentado do nível sérico do inibidor do ativador de plasminogênio tipo I (PAI-I). Outro mecanismo envolve a potencialização mútua entre as vias inflamatórias e de coagulação. Uma resposta inflamatória sistêmica pode ativar as vias de coagulação por meio da ativação da rede de citocinas. A interleucina-6 e o fator de necrose tumoral são citocinas que ativam a via de coagulação. Visto que a proteína C ativada tem um efeito anti-inflamatório por meio de inibição da produção de citocinas, a diminuição de proteína C promove a inflamação, o que favorece a coagulação. Além disso, os produtos da coagulação, como fator Xa, trombina e fibrina, ativam as células endoteliais para liberarem citocinas pró-inflamatórias. Portanto, as vias de coagulação e de inflamação se reforçam positivamente, formando um círculo vicioso e causando a ativação descontrolada da coagulação sistêmica.^{[1] [2]}

Classificação

Subtipos da coagulação intravascular disseminada (CIVD)^[1]

- A CIVD aguda é caracterizada por sangramento generalizado de início rápido e por trombose microcirculatória/macrocirculatória, resultando em hipoperfusão, infarto e lesão no órgão-alvo.
- A CIVD crônica é caracterizada por sangramento subagudo e trombose difusa.

Além da classificação clínica acima nos subtipos agudo/crônico, a International Society on Thrombosis and Haemostasis recomenda a classificação da CIVD como evidente ou não evidente. A CIVD evidente refere-se a um sistema hemostático desequilibrado, ao passo que a CIVD não evidente refere-se a um sistema hemostático equilibrado, mas sob estresse.^[3]

Prevenção primária

O fundamental para a prevenção primária é o tratamento precoce das condições ou doenças que precipitam a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Para reduzir a chance de desenvolvimento de CIVD, é necessário fazer a identificação precoce e o tratamento imediato dessas condições ou doenças.

Prevenção secundária

A prevenção mais eficaz para a CIVD é tratar a doença subjacente de maneira ativa e agressiva. Outros manejos precoces que visam a restaurar a normalidade dos sistemas de coagulação desequilibrados também podem ser benéficos para impedir o desenvolvimento da CIVD.[2]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um garoto de 1 ano de idade apresenta febre de início súbito e vômitos. Os achados incluem irritabilidade, taquicardia, palidez, membros frios, erupções cutâneas difusas, petéquias abdominais e sinais de irritação meníngea. Os exames de sangue revelam leucocitose, redução acentuada da contagem plaquetária, aumento do tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial (TP/TTP), diminuição de fibrinogênio, elevação dos produtos de degradação da fibrina, ureia elevada e acidose metabólica. Cocos Gram-negativos foram encontrados no líquido cefalorraquidiano e foram confirmados meningocócicos. A atividade da proteína C está reduzida.

Caso clínico #2

Um homem de 45 anos com início agudo de pancreatite apresenta episódios de epistaxe, aumento do TP/TTP e redução da contagem plaquetária. Investigações adicionais de coagulação revelam aumento do tempo de trombina, diminuição do nível de fibrinogênio, dímeros D positivos e aumento de produtos de degradação da fibrina. A hemocultura é negativa.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Não há um teste diagnóstico único para a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Para realizar o diagnóstico, é preciso considerar os fatores de risco, as manifestações clínicas e os resultados de exames laboratoriais disponíveis.

Avaliação clínica

Além dos sinais e sintomas da doença subjacente, os achados comuns incluem trombose e/ou sangramento. A trombose microvascular frequentemente resulta em isquemia e insuficiência de múltiplos órgãos. Os achados isquêmicos incluem púrpura fulminante/gangrena/acrocianose, delírium/coma, oligúria/azotemia, hipotensão/taquicardia/colapso circulatório, dispneia/hipóxia, úlceras gastrointestinais e disfunção adrenal. Os achados hemorrágicos incluem petéquias/equimose, exsudação, sangramento intracraniano, hematúria e sangramento gastrointestinal maciço. Em geral, os achados isquêmicos são considerados sinais mais precoces da CIVD, ao passo que os achados de sangramento são tardios, apesar de serem evidentes.^{[1] [2]}

Avaliação laboratorial inicial

As investigações laboratoriais iniciais a serem solicitadas a todos os pacientes são:

1. Contagem plaquetária: mostra a trombocitopenia
2. Tempo de protrombina: prolongado
3. Fibrinogênio: níveis baixos
4. Dímero D/produtos de degradação da fibrina: elevados

Uma combinação dos resultados dessas 4 investigações pode ser usada para calcular um escore diagnóstico.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é útil para monitorar a tendência de progresso do paciente.

Exames adicionais

Exames subseqüentes podem mostrar tempo de trombina prolongado e baixos níveis de fatores de coagulação (V, VIII, X, XIII). Uma vez que esses exames não são necessários para o diagnóstico da CIVD, eles não devem ser solicitados rotineiramente. Entretanto, se houver suspeita de deficiências de fatores de coagulação múltiplos ou específicos, a medição destes poderá auxiliar na escolha de uma terapia de substituição específica.

Novos exames incluem dímero D positivo, baixos níveis de inibidores de coagulação (antitrombina III, proteína C) e níveis elevados de fibrinopeptídeo A (FPA) e fragmentos 1 e 2 da protrombina.

Estudos de imagem e outros exames

Dependendo da doença subjacente e das áreas de trombose e hemorragia, outras investigações devem ser solicitadas para auxiliar no diagnóstico da doença subjacente. Por exemplo, a tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética do pâncreas com amilase e lipase séricas ajudaria a definir a pancreatite aguda.

Fatores de risco

Fortes

trauma maior/queimadura/destruição de órgão ou sepse/infecção grave

- Uma resposta inflamatória sistêmica e material tecidual ou infeccioso liberado na circulação levam à ativação da rede de citocinas e da via de coagulação.[1] [2]

doenças ou complicações obstétricas graves

- Liberação/exposição de material tecidual na circulação ocasionando ativação da via de coagulação externa (fator VIIa).[1] [2]

tumores sólidos e malignidades hematológicas

- Liberação de material tecidual e de pró-coagulantes expressados por tumor, como o fator tecidual ou a protease da cisteína, levando à ativação sistêmica da coagulação.[1] [2]

reações tóxicas ou imunológicas graves

- Picadas de cobra, medicamentos, reações à transfusão de sangue e rejeição a transplantes[2] podem provocar a liberação ou exposição de material lipídico de membrana na circulação e a ativação da rede de citocinas, conduzindo à ativação sistêmica dos sistemas de coagulação.[1] [2]

Fracos

doenças vasculares graves (grandes aneurismas da aorta ou hemangiomas gigantes)

- Ativação local da coagulação ocasionando liberação do fator de coagulação ativado na circulação sistêmica e depleção sistêmica dos fatores de coagulação e de plaquetas.[1] [2]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de doenças subjacentes (comum)

- Para se considerar coagulação intravascular disseminada (CIVD), é necessária uma doença subjacente, e isso pode incluir trauma maior/queimaduras/destruição de órgão, sepse/infecção grave, doenças ou complicações obstétricas graves, tumores sólidos e malignidades hematológicas, reações tóxicas e imunológicas graves e doenças vasculares graves (grandes aneurismas da aorta ou hemangiomas gigantes).^[2]
- Os sinais e sintomas relacionados a uma condição/doença subjacente específica diferem devido à variedade de doenças associadas à CIVD. Entretanto, sua presença indica que o paciente apresenta risco de desenvolver a CIVD.

oligúria, hipotensão ou taquicardia (comum)

- Sinais/sintomas sistêmicos de colapso circulatório, que podem estar associados à CIVD.

púrpura fulminante, gangrena ou cianose acral (comum)

- Sinais sistêmicos de trombose microvascular/macrovacular que podem estar associados à CIVD.

delirium ou coma (comum)

- Sinais/sintomas sistêmicos de trombose microvascular/macrovacular que podem estar associados à CIVD.

petéquias, equimose, exsudação ou hematúria (comum)

- Sangramento generalizado, evidenciado por pelo menos 3 locais não relacionados, é altamente sugestivo para CIVD.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
contagem plaquetária <ul style="list-style-type: none"> • Devido ao consumo excessivo. A contagem plaquetária é calculada na avaliação inicial e no monitoramento subsequente. 	reduzidos
tempo de protrombina (TP) <ul style="list-style-type: none"> • Medição das vias de coagulação extrínseca e comum, prolongada em 50% a 70% dos pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD). • O TP é medido na avaliação inicial e no monitoramento subsequente. 	frequentemente prolongado
fibrinogênio <ul style="list-style-type: none"> • Devido ao consumo excessivo. O fibrinogênio é medido na avaliação inicial e no monitoramento subsequente. 	reduzidos

Exame	Resultado
dímero D/produtos de degradação da fibrina <ul style="list-style-type: none"> Evidência de biodegradação mediada por plasmina da fibrina e do fibrinogênio, elevada em pacientes com CIVD. Dímero D e produtos de degradação da fibrina são medidos na avaliação inicial e no monitoramento subsequente.[1] [2] 	elevado
tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) <ul style="list-style-type: none"> Medição das vias de coagulação intrínseca e comum, prolongada em 50% a 60% dos pacientes apenas com CIVD. Usado no monitoramento.[1] [2] 	imprevisível
estudos de imagem ou outros exames <ul style="list-style-type: none"> Dependem da doença subjacente e das áreas de trombose e hemorragia. 	variável

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tempo de trombina <ul style="list-style-type: none"> Mede a conversão de fibrinogênio em fibrina. Não é necessário para o diagnóstico da CIVD e não deve ser solicitado rotineiramente. 	prolongado
teste de protamina <ul style="list-style-type: none"> Detecta monômeros de fibrina no plasma. Não é necessário para o diagnóstico da CIVD e não deve ser solicitado rotineiramente. 	positiva
fatores V, VIII, X, XIII <ul style="list-style-type: none"> Reduzidos devido ao consumo excessivo. Se houver suspeita de deficiências em fatores de coagulação múltiplos ou específicos, a medição destes poderá auxiliar na escolha de uma terapia de substituição específica. 	reduzidos

Novos exames

Exame	Resultado
dímero D (teste de anticorpo monoclonal) <ul style="list-style-type: none"> Detecta neoantígenos produzidos pela lise de plasmina de fibrina com ligações cruzadas. 	positiva
antitrombina III <ul style="list-style-type: none"> Evidência de supressão dos sistemas de anticoagulação. 	reduzidos
fibrinopeptídeo A (FPA) <ul style="list-style-type: none"> Um produto de metabolização do fibrinogênio, como evidência da atividade da trombina. 	elevado
fragmentos 1 e 2 da protrombina <ul style="list-style-type: none"> Evidência da geração de fator Xa. 	elevado

Exame	Resultado
proteína C <ul style="list-style-type: none"> • Como um inibidor da resposta inflamatória. 	reduzidos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Insuficiência hepática grave	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico diferencial mais comum e conhecida causa subjacente de coagulação intravascular disseminada (CIVD).^{[1] [2]} • Ausência de sinais e sintomas relacionados à trombose em pacientes sem CIVD. 	<ul style="list-style-type: none"> • TFHs: elevados; variam dependendo da etiologia. • Razão normalizada internacional (INR) >1.5. • Os produtos de degradação da fibrina (PDFs), o teste do dímero D e a contagem plaquetária podem ajudar a diferenciar a insuficiência hepática da CIVD. • PDFs: nível normal; teste do dímero D: negativo.
Trombocitopenia induzida por heparina	<ul style="list-style-type: none"> • História de uso de heparina em associação com plaquetopenia, além da ausência de fatores desencadeantes para a CIVD 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de agregação de heparina: presença de agregação plaquetária quando exposto à heparina (causada por anticorpos contra o fator plaquetário 4). • Hemograma completo: plaquetopenia; PDFs: nível normal; teste do dímero D: negativo.
Púrpura fulminante idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões cutâneas purpúreas que, caracteristicamente, apresentam bordas bem demarcadas. • Geralmente associadas com sepse, são uma conhecida causa subjacente da CIVD. • A variedade idiopática geralmente é confinada à pele. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os PDFs e o teste do dímero D podem ajudar a excluir a CIVD, mas muitos pacientes desenvolverão CIVD. • PDFs: nível normal; teste do dímero D: negativo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> Sinais e sintomas positivos para sangramento, mas negativos para trombose. Associada a uma dieta pobre (por exemplo, anorexia bulímica, alcoolismo) e a condições que afetam a absorção gastrointestinal (por exemplo, fibrose cística, doença inflamatória intestinal, cirrose biliar primária). 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de vitamina K: reduzido. INR: elevada. PDFs: nível normal; teste do dímero D: negativo.
Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente ocorre em gestantes, após a 28ª semana de gestação; também pode ocorrer no pós-parto. Principal quadro clínico: hipertensão grave induzida pela gestação, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia. É também uma conhecida causa subjacente de CVID, mas apresenta sinais e sintomas negativos para trombose. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: plaquetopenia e anemia podem estar presentes. TFHs: AST e ALT elevadas. PDFs: nível normal; teste do dímero D: negativo (a menos que tenha progredido para CVID). Teste de Coombs: positivo.

Critérios de diagnóstico

Algoritmo diagnóstico para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CVID) evidente[3]

Avaliação de risco: alguma doença subjacente conhecida? Em caso positivo, é recomendável proceder com o algoritmo.

Devem ser solicitados testes de coagulação global: contagem plaquetária, monômeros de fibrina solúvel/ produtos de degradação da fibrina, tempo de protrombina e fibrinogênio. Um escore específico, que reflete a gravidade da anormalidade, é dado para cada um dos testes:

Contagem plaquetária:

- $>100 \times 10^9/L$ ($>100 \times 10^3/\text{microlitros}$) = 0
- $<100 \times 10^9/L$ ($<100 \times 10^3/\text{microlitros}$) = 1
- $<50 \times 10^9/L$ ($<50 \times 10^3/\text{microlitros}$) = 2.

Marcadores relacionados à fibrina, como monômeros de fibrina solúvel e produtos de degradação da fibrina, elevados:

- Sem aumento = 0

- Aumento moderado = 2
- Aumento considerável = 3.

Prolongamento do tempo de protrombina:

- <3 segundos = 0
- >3 segundos, mas <6 segundos = 1
- >6 segundos = 2.

Nível de fibrinogênio:

- 2.94 micromoles/L (1 g/L ou 100 mg/dL) = 0
- <2.94 micromoles/L (<1 g/L ou <100 mg/dL) = 1.

Cálculo do escore: escore total ≥ 5 é compatível com CIVD evidente. É recomendável repetir o cálculo do escore diariamente.

Escore total <5 sugere CIVD não evidente, e os testes devem ser repetidos nos próximos 1 a 2 dias.

Abordagem passo a passo do tratamento

Tratamento das doenças subjacentes

O tratamento mais importante da coagulação intravascular disseminada (CIVD) consiste em interromper o processo de desencadeamento por meio do tratamento ativo da doença subjacente. Em alguns casos, como na placenta abrupta, a CIVD remitirá rapidamente após a eliminação da condição subjacente. Entretanto, em outros casos, como na sepse, a CIVD pode se agravar, mesmo depois de o tratamento eficaz ter sido instituído. Nesses casos, devem ser consideradas outras medidas de suporte, incluindo terapia de substituição e restauração das vias de coagulação normais.^{[1] [2]}

Restauração das vias de coagulação fisiológicas

O objetivo desta terapia é restaurar o equilíbrio entre os sistemas de coagulação e anticoagulação. A coagulação normal pode ser restaurada pela inibição das vias de coagulação de atividade aumentada e pela intensificação dos sistemas de anticoagulação suprimidos.

Diversos agentes foram usados com esse objetivo:

- Heparina: o uso de heparina na CIVD é controverso. O principal risco é que a heparina pode piorar os problemas de sangramento associados à CIVD. Pode ser indicada em pacientes com sinais e sintomas dominantes de trombose sem evidência de sangramento significativo, especialmente no caso de CIVD crônica. A heparina inibe a cascata de coagulação e impede nova trombogênese, pois intensifica o efeito da antitrombina III. Portanto, níveis normais de antitrombina III são um pré-requisito para que a heparina surta efeito
- A alfadrotrecogina foi usada no passado para o tratamento da sepse subjacente; entretanto, foi retirada do mercado mundial devido à falta de eficácia em ensaios clínicos.

Terapia de substituição

A substituição das plaquetas e dos fatores de coagulação é indicada apenas em pacientes:

- Com sangramento ativo
- Que precisam ser submetidos a um procedimento invasivo
- Com risco de complicações por sangramento
- Com deficiência documentada de plaquetas e/ou de fatores/inibidores de coagulação.^[2]

Um paciente com CIVD é considerado de alto risco de sangramento se for detectado risco geral de sangramento, se o paciente estiver prestes a ser submetido a um procedimento invasivo ou se houver deficiência documentada de plaquetas e/ou de fatores de coagulação. A avaliação de risco para a coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ser usada como medida substituta do risco de sangramento. Devem ser solicitados testes de coagulação global: contagem plaquetária, dímero D/ produtos de degradação da fibrina, tempo de protrombina e fibrinogênio. Um escore específico, que reflete a gravidade da anormalidade, é dado para cada um dos testes.

- Escore total ≥ 5 é compatível com CIVD evidente. É recomendável repetir o cálculo do escore diariamente.
- Escore < 5 sugere CIVD não evidente, e os testes devem ser repetidos nos próximos 1 a 2 dias.

O objetivo da terapia de substituição na CIVD é substituir as plaquetas e os fatores de coagulação deficientes. Plasma fresco congelado (PFC) e concentrados de plaquetas são os 2 componentes sanguíneos comumente utilizados. O PFC pode fornecer fatores de coagulação e fibrinogênio, bem como inibidores da coagulação, em quantidades equilibradas. Outros hemoderivados, como crioprecipitados e concentrados de fibrinogênio, podem ser considerados, mas o PFC é preferível no cenário da CIVD porque fornece fatores e inibidores de coagulação equilibrados.[1] [2]

Agentes antifibrinolíticos

Agentes antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico e ácido tranexâmico, devem ser usados com extrema cautela, pois inibem as vias fibrinolíticas, o que pode agravar os sinais e sintomas de trombose. Eles são ocasionalmente usados em pacientes com sangramento refratário grave resistente à terapia de substituição convencional ou em pacientes com hiperfibrinólise associada à leucemia pró-mielocítica aguda e outras formas de câncer.[4]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
baixo risco de sangramento		
	1a	tratamento da doença subjacente
alto risco de sangramento ou sangramento ativo		
	1a	tratamento da doença subjacente
	mais	plaquetas + fatores de coagulação e inibidores de coagulação

Em curso (resumo)		
coagulação intravascular disseminada (CIVD) crônica		
	1a	tratamento da doença subjacente
■ sinais trombóticos dominantes	adjunto	heparina
■ com hiperfibrinólise subjacente	adjunto	agentes antifibrinolíticos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

baixo risco de sangramento

1a

tratamento da doença subjacente

» A avaliação de risco para a coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ser usada como medida substituta do risco de sangramento. Devem ser solicitados testes de coagulação global: contagem plaquetária, dímero D/produtos de degradação da fibrina, tempo de protrombina e fibrinogênio. Um escore específico, que reflete a gravidade da anormalidade, é dado para cada um dos testes.

» Escore total ≥ 5 é compatível com CIVD evidente. É recomendável repetir o cálculo do escore diariamente.

» Escore < 5 sugere CIVD não evidente, e os testes devem ser repetidos nos próximos 1 a 2 dias.

» O tratamento agressivo da doença subjacente para remover o fator desencadeante é a terapia mais eficaz no manejo da CIVD, devendo ser aplicado em todos os pacientes.

alto risco de sangramento ou sangramento ativo

1a

tratamento da doença subjacente

» O tratamento agressivo da doença subjacente para remover o fator desencadeante é a terapia mais eficaz no manejo da CIVD, devendo ser aplicado em todos os pacientes.

» Um paciente com CIVD é considerado de alto risco de sangramento se for detectado risco geral de sangramento, se o paciente estiver prestes a ser submetido a um procedimento invasivo ou se houver deficiência documentada de plaquetas e/ou de fatores de coagulação.

» A avaliação de risco para a coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ser usada como medida substituta do risco de sangramento. Devem ser solicitados testes de coagulação global: contagem plaquetária, dímero D/produtos de degradação da fibrina, tempo de protrombina e fibrinogênio. Um

Agudo

escore específico, que reflete a gravidade da anormalidade, é dado para cada um dos testes.

» Escore total ≥ 5 é compatível com CIVD evidente. É recomendável repetir o cálculo do escore diariamente.

» Escore < 5 sugere CIVD não evidente, e os testes devem ser repetidos nos próximos 1 a 2 dias.

mais

plaquetas + fatores de coagulação e inibidores de coagulação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Uma transfusão de plaquetas deve ser considerada quando a contagem plaquetária for $< 20 \times 10^9/L$ ($< 20 \times 10^3/\text{microlitros}$) ou $< 50 \times 10^9/L$ ($< 50 \times 10^3/\text{microlitros}$) na presença de sangramento ativo.

» O plasma fresco congelado (PFC) é o agente preferido para a substituição dos fatores de coagulação e dos inibidores de coagulação quando houver sangramento significativo ou quando os níveis de fibrinogênio forem < 2.94 micromoles/L (< 100 mg/dL).^[2] Crioprecipitados ou concentrados de fibrinogênio são alternativas de segunda linha.

» Doenças hemogênicas de todos os tipos (hepatite, vírus da imunodeficiência humana [HIV]) e reações febris são sempre um risco ao se administrar hemoderivados humanos.

» A rápida infusão de plaquetas, PFC, crioprecipitados ou concentrados de fibrinogênio pode provocar hipotensão.

Em curso

coagulação intravascular disseminada (CIVD) crônica

coagulação intravascular disseminada (CIVD) crônica

1a

tratamento da doença subjacente

» O tratamento agressivo da doença subjacente para remover o fator desencadeante é a terapia mais eficaz no manejo da CIVD, devendo ser aplicado em todos os pacientes.

■ sinais trombóticos dominantes

adjunto

heparina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

■ com hiperfibrinólise subjacente

adjunto

» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» O uso de heparina na CIVD é controverso. O principal risco é que a heparina pode piorar os problemas de sangramento associados à CIVD. Ela pode ser indicada em pacientes com sinais e sintomas dominantes de trombose sem evidência de sangramento significativo, principalmente em casos de CIVD crônica.

» A terapia com heparina aumenta a atividade da antitrombina III e inibe a conversão de fibrinogênio em fibrina.

agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

OU

» **ácido tranexâmico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» A hiperfibrinólise pode ocorrer com leucemia pró-mielocítica aguda e com outras formas de câncer. Agentes antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico e ácido tranexâmico, devem ser usados com extrema cautela, pois inibem as vias fibrinolíticas, o que pode agravar os sinais e sintomas de trombose. Eles são ocasionalmente usados em pacientes com sangramento refratário grave resistente à terapia de substituição convencional ou em pacientes com hiperfibrinólise associada à leucemia pró-mielocítica aguda e outras formas de câncer.[4]

» O ácido tranexâmico pode ser usado como alternativa ao ácido aminocaproico. Nenhum dos medicamentos é aprovado para uso na CIVD; portanto, deve-se sempre consultar um especialista antes de usar agentes antifibrinolíticos.

Novidades

Antitrombina III

Esse agente é um grande inibidor da cascata de coagulação; seus níveis são reduzidos na coagulação intravascular disseminada (CIVD). Ele tem propriedades anticoagulantes e anti-inflamatórias. O objetivo terapêutico é atingir 125% a 150% dos níveis normais de antitrombina (AT) III. Esse agente pode ser útil para atenuar a CIVD no choque séptico.[5] A terapia de substituição com antitrombina III depende dos níveis medidos de vários fatores. O uso conjugado de diferentes fatores provavelmente intensificaria o efeito terapêutico. Entretanto, a eficácia desse agente não foi confirmada, e seu uso não pode ser recomendado no momento.

Inibidor da via do fator tecidual (TFPI)

O TFPI produz complexos com o fator tecidual, bem como com o fator VIIa e com o fator Xa, para inibir a geração de trombina a partir da protrombina. Estudos clínicos iniciais sugeriram que o TFPI poderia ser uma escolha promissora no tratamento de CIVD, embora um estudo posterior de fase 3 não tenha descoberto nenhum benefício na sobrevida global.[6]

Fator VII recombinante ativado (rFVIIa)

Esse novo agente pode ser considerado para pacientes com episódios hemorrágicos graves refratários associados à CIVD.[7] [8]

Hirudina recombinante (r-hirudina)

Inibe diretamente a trombina. Estudos com animais usando r-hirudina mostram que ela é eficaz no tratamento da CIVD.[9]

Inibidor da via do fator tecidual (TFPI) recombinante

Inibe a via extrínseca e bloqueia a geração de trombina associada à endotoxina; atualmente em um grande ensaio clínico de fase 3.[6] [10] [11]

Peptídeo anticoagulante de nematódeo recombinante c2 (PANc2)

Um inibidor potente e específico do complexo ternário entre fator tecidual/fator VIIa e fator Xa. Inibe a ativação da coagulação em um modelo animal.[12]

Interleucina recombinante (IL)-10

Uma citocina anti-inflamatória. Modula a coagulação e anula os efeitos induzidos pela endotoxina na coagulação.[13]

Trombomodulina solúvel humana recombinante (ART-123)

A trombomodulina é um receptor de trombina na superfície da célula endotelial. A trombomodulina recombinante humana solúvel ART-123 é de domínio extracelular ativo da trombomodulina. Ela reduz a coagulação mediada por trombina e melhora a ativação da proteína C no local da coagulação. O agente também tem propriedades anticoagulantes e anti-inflamatórias. Um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de fase 2b para avaliar a segurança e eficácia do agente forneceu evidências clínicas que sugerem redução da mortalidade em pacientes com sepse e suspeita de CIVD.[14]

Recomendações

Monitoramento

Além do monitoramento cuidadoso dos sinais e sintomas clínicos relacionados à coagulação intravascular disseminada (CIVD) e à causa subjacente, o sistema de escore da CIVD da International Society on Thrombosis and Haemostasis,^[3] baseado no cálculo de testes de coagulação global, pode ser usado no acompanhamento. Se o escore for ≥ 5 (o que indica CIVD evidente), esses testes devem ser solicitados diariamente para monitorar a tendência da contagem de CIVD.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência renal aguda	curto prazo	alta
Tanto a coagulação intravascular disseminada (CIVD) quanto suas doenças subjacentes podem levar às complicações fatais de insuficiência renal aguda e falência múltipla dos órgãos. A ativação sistêmica descontrolada dos sistemas de coagulação resulta em trombose intravascular disseminada, causando isquemia e insuficiência dos órgãos. Outros fatores contribuintes incluem hemorragia em órgãos, toxinas, hipovolemia, hipotensão e hipoxemia. Uma vez que alta morbidade e mortalidade estão associadas com essa complicação, o tratamento agressivo inicial tanto da doença subjacente quanto da CIVD é primordial para reduzir a mortalidade.		
hemorragia com risco de vida	curto prazo	alta
Esta é uma complicação tardia, mas fatal da CIVD, que resulta da depleção dos fatores de coagulação e das plaquetas. É necessário substituir os fatores de coagulação/plaquetas depletados e a sangramento, bem como realizar um tratamento agressivo da condição subjacente e da CIVD. O fator VII recombinante ativado pode ser usado para controlar episódios hemorrágicos graves refratários associados à CIVD. Outros agentes antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico e ácido tranexâmico, podem ser considerados com cautela se o sangramento for resistente à terapia de substituição. ^{[1] [2]}		
tamponamento cardíaco, hemotórax, hematoma intracerebral	variável	alta
A gravidade e os eventuais desfechos do tamponamento cardíaco, do hemotórax e do hematoma intracerebral dependem da rapidez e da intensidade do sangramento.		
gangrena e perda de dedos	variável	alta
A gangrena e a perda de dedos resultam de isquemia decorrente da trombose.		

Prognóstico

A mortalidade é alta. Por exemplo, a presença de coagulação intravascular disseminada (CIVD) em pacientes com trauma maior aumenta significativamente a mortalidade geral. Entretanto, novas descobertas em relação à fisiopatologia conduziram a novos tratamentos que provavelmente reduzirão a mortalidade e a morbidade.^[1] Em alguns casos, como na placenta abrupta, a CIVD remitirá rapidamente após a eliminação da condição subjacente.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation (amendment to recommendation for activated protein C)

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2009

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant (amendment to clarification on storage of plasma, cryosupernatant, and cryoprecipitate after thawing)

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2007

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant (amendment to recommendation for selection of plasma according to ABO and RhD grouping)

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2005

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2004

Artigos principais

- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327-30. [Texto completo](#)
- Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1869-78.
- Abraham E, Reinhart K, Demeyer I, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (recombinant tissue pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Jul 9;290(2):238-47.
- Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, et al. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007 Oct;18(7):589-93.
- Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol.* 2001 Jul;114(1):174-6.
- Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):471-7.

Referências

1. Levi M, De Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med.* 2004;36(1):41-9.
2. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J.* 2006 Feb 1;4:4. [Texto completo](#)
3. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327-30. [Texto completo](#)
4. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, et al. Tranexamic acid for control of hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Lancet.* 1989 Jul 15;2(8655):122-4.
5. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1869-78.
6. Abraham E, Reinhart K, Demeyer I, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (recombinant tissue pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Jul 9;290(2):238-47.

7. Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, et al. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Oct;18(7):589-93.
8. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol*. 2001 Jul;114(1):174-6.
9. Munoz MC, Montes R, Hermida J, et al. Effect of the administration of recombinant hirudin and or tissue-plasminogen activator (T-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematol*. 1999 Apr;105(1):117-21.
10. Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):471-7.
11. Abraham E. Tissue factor inhibition and clinical trials results of tissue pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med*. 2000 Sep;28(9 Suppl):S31-3.
12. Moons AH, Peters RJ, Cate H, et al. Recombinant nematode anticoagulant protein c2, a noval inhibitor of tissue factor-factor VIIa activity, abrogates endotoxin-induced coagulation in chimpanzees. *Thromb Haemost*. 2002 Oct;88(4):627-31.
13. Pajkrt D, van der Poll T, Levi M, et al. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 1997;89:2701-2705.
14. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2069-79.

Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Nov 09, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Haibo Wang, MD, PhD

Assistant Professor - Gratis

LSU Health Sciences Center Shreveport (LSUHSC-S), Shreveport, LA, Staff Anesthesiologist, JPS Health Network, Department of Anesthesiology, Fort Worth, TX

DIVULGAÇÕES: HW declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Haibo Wang would like to gratefully acknowledge Dr Frank G. Zavisca, a previous contributor to this monograph FGZ declares he has no competing interests

// Colegas revisores:

Alan Kaye, MD, PhD, DABPM

Professor and Chairman

Department of Anesthesiology, LSU School of Medicine, New Orleans, LA

DIVULGAÇÕES: AK is on the speakers' bureau of Baxter Corporation and Hospira Corporation.

Cheng-Hock Toh, MB, ChB, MD, FRCP, FRCPath

Professor of Haematology

University of Liverpool, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: CHT is an author of a reference cited in this monograph.