

Coagulação intravascular disseminada: uma abordagem diagnóstica

Disseminated intravascular coagulation: a diagnostic approach

Alice Maia Marinho de Andrade¹, Mariana Soares Vieira², Ramona Dias Horta³, Mayra Aline Chaves⁴

Andrade AMM, Vieira MS, Horta RD, Chaves MA. Coagulação intravascular disseminada: uma abordagem diagnóstica / *Disseminated intravascular coagulation: a diagnostic approach*. Rev Med (São Paulo). 2021 jul.-ago.;100(4):366-74.

RESUMO: A coagulação intravascular disseminada é caracterizada pela desregulação na homeostase da coagulação e é desencadeada por várias afecções. Essa síndrome possui alta taxa de mortalidade -45 a 78%- sendo preponderante a sua identificação. Entretanto, o seu reconhecimento é desafiador por existir várias etiologias subjacentes, diagnósticos diferenciais, dificuldade na interpretação de exames e rápida evolução na forma aguda. Assim, foi realizada uma revisão narrativa utilizando PUBMED e SciELO, a fim de estruturar informações para melhor compreensão e acurácia no diagnóstico da coagulação intravascular disseminada.

Palavras-chave: Coagulação intravascular disseminada; Diagnóstico; Diagnóstico diferencial.

ABSTRACT: The disseminated intravascular coagulation is characterized by a dysregulation in the coagulation homeostasis, that is caused by various conditions. This syndrome has a high mortality rate -45 to 78%- so it is important to identify it. However, your recognition is a challenge, since there are several underlying etiologies, differential diagnoses, difficulty interpreting laboratory tests and acute form rapid progression. Thus, a narrative review was performed using PUBMED and SciELO, in order to consolidate information for a better understanding and accuracy of disseminated intravascular coagulation diagnosis.

Keywords: Disseminated intravascular coagulation; Diagnosis; Differential diagnosis.

INTRODUÇÃO

A coagulação intravascular disseminada é uma síndrome secundária a variadas condições clínicas, como sepse, trauma, complicações da gravidez, malignidades, entre outros que afetam a homeostase do sistema de coagulação, e, assim, promove sua ativação e potencializa a formação de trombos^{1,2}. Como consequência, pode resultar na oclusão de vasos sanguíneos e diminuição do aporte de oxigênio aos tecidos importantes com probabilidade de ocorrer falência orgânica. Concomitante

a isso, há maior consumo de proteínas de coagulação e plaquetas, que tende a desencadear hemorragias significativas e levar ao óbito^{1,3}.

A coagulação intravascular disseminada é de grande relevância clínica, por apresentar alta taxa de mortalidade - 45 a 78%-² e um diagnóstico desafiador, visto que requer maior compreensão e correlação do quadro com distúrbios primários⁴. Além disso, ainda não há um método padrão ouro, já que os testes atuais isoladamente não apresentam sensibilidade e especificidade necessárias para diagnosticar a coagulação intravascular disseminada^{5,6}.

1. Acadêmico(a) de Medicina. Universidade José do Rosário Vellano, 2021. Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-446X>. E-mail: alice_maiamarinho@outlook.com.

2. Acadêmico(a) de Medicina. Universidade José do Rosário Vellano, 2021. Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3233-1421>. E-mail: marisoaresv16@gmail.com.

3. Acadêmico(a) de Medicina. Universidade José do Rosário Vellano, 2021. Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-9346>. E-mail: ramonadiash@gmail.com.

4. Médica graduada pela Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, Minas Gerais. Especialista em Hematologia e Hemoterapia, atuação em hematologia e onco-hematologia. Docente na Universidade José do Rosário Vellano. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7239-3443>. E-mail: mayraalchaves@gmail.com.

Endereço para correspondência: Alice Maia Marinho de Andrade. Rua das Tangerinas, 631. Vila Cloris - Belo Horizonte, MG. CEP: 31744-108. E-mail: alice_maiamarinho@outlook.com.

A partir disso, aspectos clínicos-laboratoriais são essenciais para o diagnóstico⁴. Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítica urêmica (SHU), síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) e coagulopatia na cirrose são alguns dos diagnósticos diferenciais da coagulação intravascular disseminada, visto que muitas alterações laboratoriais evoluem de forma semelhante^{2,3}. Ademais, deve-se ater às causas primárias, como complicações obstétricas, traumas, infecções e neoplasias, já que são precursoras frequentes da coagulação intravascular disseminada^{1,7}. Dessa forma, visando uma simplificação do diagnóstico, foram criados escores, como *International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)* e *Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)* que apresentaram bons resultados².

Portanto, apesar da disponibilidade de escores é necessário associá-los a um raciocínio clínico para diagnóstico mais efetivo. Dessa maneira, objetiva-se definir e compreender as principais patologias que podem cursar com coagulação intravascular disseminada e os principais diagnósticos diferenciais, com o intuito de propagar informações essenciais para uma melhor acurácia no diagnóstico de coagulação intravascular disseminada.

Tabela 1: Combinação dos artigos selecionados x frequência

Coagulação intravascular disseminada (título) E Diagnóstico (título) Disseminated Intravascular Coagulation (title) AND Diagnosis (title)	PubMed = 183 SciELO = 1 Total = 184
Coagulação intravascular disseminada (título) E Diagnóstico Diferencial Disseminated Intravascular Coagulation (title) AND Differential Diagnosis	PubMed = 137 SciELO = 0 Total = 137
Coagulação Intravascular Disseminada (título) E Causas Disseminated Intravascular Coagulation (title) AND Causation	PubMed = 85 SciELO = 0 Total = 85
Total	405 artigos

RESULTADOS

Foram encontrados 405 artigos a partir dos descritores, bases de dados e período pré-estabelecido conforme citado na metodologia. A partir disso foram

Tabela 2: Artigos selecionados por meio das buscas bibliográficas

Title	Author/Year	Periodical	Principais resultados
How I treat disseminated intravascular coagulation	Levi M, Scully M. 2018.	Blood Am Soc Hematol.	Um maior avanço no diagnóstico precoce de paciente com CIVD seria melhor para o seu tratamento. Assim, a evolução da compreensão de fatores genéticos predisponentes para CIVD será útil para a identificação do diagnóstico.
Disseminated Intravascular Coagulation	Boral BM, et al. 2016.	Am J Clin Pathol	A compreensão da fisiopatologia e diagnóstico diferencial são essenciais para o tratamento da CIVD.
Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation	Levi M. 2018.	Int J Lab Hematol	Descrição da definição de CIVD, sua fisiopatologia, principais causas, metodologias diagnósticas e possíveis diagnósticos diferenciais.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão literária integrativa que utilizou os bancos de dados Pubmed (Biblioteca Nacional Americana de Medicina) e SciELO. Foram incluídos os idiomas inglês, português e francês. Os artigos encontrados foram do período de 1971-2019. As palavras-chaves utilizadas são indexadas na plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) combinadas entre si pelo operador booleano “E”, foram elas: “Diagnósticos diferenciais” E “Coagulação intravascular disseminada”; “Diagnóstico” E “Coagulação intravascular disseminada”; “Coagulação intravascular disseminada” E “Causas”. Os critérios de inclusão são: artigos que apresentam os descritores no título ou corpo do texto, artigos que abordam sobre os temas de coagulação intravascular disseminada, seus diagnósticos diferenciais, os principais quadros que o desencadeiam e qual os métodos diagnósticos utilizados. A partir disso foram selecionados 25 artigos que condizem com o objetivo do estudo para a realização da revisão literária integrativa.

selecionados 25. Assim foi confeccionada uma tabela explicitando os principais resultados encontrados durante a leitura crítica dos artigos para elaboração da revisão integrativa.

Tabela 2: Artigos selecionados por meio das buscas bibliográficas

continuação

Title	Author/Year	Periodical	Principais resultados
Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation	Toh CH, et al. 2016.	Ann Lab Med	O reconhecimento precoce e o direcionamento específico da CIVD contribuem para um tratamento de sucesso. Assim, visa identificar quando a resposta do paciente muda de protetora para desadaptativa.
Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines	Wada H, et al. 2013.	J Thromb Haemost	A utilização de diretrizes para a orientação do diagnóstico e tratamento da CIVD podem ser eficazes para aplicação na prática.
Disseminated intravascular coagulation: What's new?	Levi M. 2005.	Crit Care Clin	Estudos clínicos evidenciam que estratégias para a inibição da ativação da coagulação podem ser benéficas na CIVD.
Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines	Wada H, et a. 2014.	J Intens Care	As categorizações da CIVD podem ser sangramento, falência de órgãos, sangramento maciço e assintomáticos. Além disso, seu tratamento e diagnósticos devem ser realizados de acordo com as quatro diretrizes de CIVD.
Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies	Papageorgiou C, et al. 2018.	Clin Applied Thromb Hemost	Após análise de ensaios clínicos pode-se constatar que a CIVD é uma condição heterogênea e necessita de tratamento individualizado. Para isso é necessário monitoramento laboratorial rigoroso. Por fim, os novos tratamentos existentes precisam de uma maior exploração.
Disseminated intravascular coagulation: clinical and biological diagnosis	Touaoussa A, et al. 2015.	Ann Biol Clin	Os mecanismos fisiopatológicos da CIVD são complexos e é dependente da patologia de base, o que torna a sua expressão clínica bastante variável, dificultando o seu diagnóstico e consequente tratamento mais rápido.
Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies	Papageorgiou C, et al. 2018.	Clin Appl Thromb Hemost	A CIVD pode ser provocada por vários distúrbios diferentes, portanto o tratamento da doença subjacente e a eliminação do mecanismo inicial é fundamental.
Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist	Levi M, Van der Poll T. 2013.	Intern Emerg Med	A CIVD pode levar a deposição generalizada de fibrina na circulação. Apesar de seu difícil diagnóstico, testes laboratoriais podem auxiliar, porém não estão disponíveis prontamente em diversos ambientes clínicos.
Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies	Levi M, et al. 2001.	Semin Thromb Hemost	A CIVD leva à ativação maciça e contínua da coagulação, com consequentes sangramentos. A CIVD é uma complicação de uma variedade de distúrbios, sendo portanto uma síndrome.
Disseminated intravascular coagulation	Fruchtman S, Aledort LM. 1986.	J Am Coll Cardiol.	A CIVD é um fator complicador de uma doença subjacente. Pode manifestar com anormalidades no teste de coagulação, hemorragias, trombose, podendo levar a morte. Ao compreender a fisiopatologia da CIVD e a clínica apresentada pelo paciente, somado com os dados laboratoriais, pode chegar ao diagnóstico.

continua

Tabela 2: Artigos selecionados por meio das buscas bibliográficas

Title	Author/Year	Periodical	Principais resultados
Pré-eclampsia	Kahhale S, et al. 2018.	Rev Med.	Eclampsia e Síndrome HELLP apresentam com grandes chances de ter complicações como a CIVD.
Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know?	Haram K, et al. 2017.	J Maternal-Fetal Neonatal Med.	A taxa de CIVD durante a gravidez varia de 0,03 a 0,35%. As principais causas de CIVD decorrentes do período gestacional nos países em desenvolvimento são a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP.
Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management	Thachil J, Toh CH. 2009.	Blood Am Soc Hematol.	Na gravidez, a CIVD pode ocorrer em várias situações ambientes, incluindo as emergências como descolamento prematuro da placenta e embolia do líquido amniótico, bem como complicações como pré-eclâmpsia.
Diagnosis and management of HELLP syndrome	Souza R, et al. 2009.	Rev Med Minas Gerais	A síndrome HELLP associa-se ao maior risco materno de coagulação intravascular disseminada.
Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy	Wada H, et al. 2018.	Thromb J	Apesar da semelhança entre CIVD e microangiopatias trombóticas, na CIVD há uma ativação de todos os sistemas de coagulação, fibrinólise e plaquetas, enquanto nas microangiopatias, somente as plaquetas são marcadamente ativadas.
Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica	Polito MG, Kirsztajn GM. 2010.	Braz J Nephrol	Microangiopatias trombóticas causam diversas alterações clínicas e laboratoriais que podem se confundir com a CIVD, sendo assim um diagnóstico diferencial.
Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management	Arnold DM, et al. 2017.	Can Med Assoc J	Microangiopatias trombóticas são diagnósticos diferenciais de CIVD. É importante sua diferenciação de acordo com a clínica e alterações laboratoriais.
Differential diagnosis for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH	Iba T, et al. 2018.	J Thromb Haemost	É muito necessário um reconhecimento precoce da CIVD, principalmente induzida por sepse para manejo adequado. Além disso, deve-se pensar nos diagnósticos diferenciais e como avaliá-los.
Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation	Karpatkin M. 1971.	Pediatric Clin North Am	A CIVD pode complicar várias patologias, podendo resultar em trombose e hemorragia, mesmo que simultaneamente. Há ainda, uma grande dificuldade quanto ao diagnóstico diferencial de defeitos de coagulação secundários à doença hepática, devido às semelhanças encontradas.
Current Clinical Practice DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation	Toh CH, Dennis M. 2013.	Hematology	Testes de laboratório para detecção de CIVD precisam ter boa acurácia e avaliação de risco, para melhor prognóstico do paciente.
Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in critically ill adults by Sonoclot coagulation analysis	Wan P, et al. 2014.	Int J Hematol	Há uma dificuldade no diagnóstico de CIVD devido a limitação na disponibilidade de testes clínicos ou laboratoriais confiáveis, sendo esses, demorados e caros. O estudo observou pacientes com CIVD identificados de acordo com o ISTH.
Disseminated intravascular coagulation	Gando S, et al. 2016.	Nature Rev Dis Primers	A CIVD pode ter causas infecciosas (como sepse) e não infecciosas (como trauma). A partir disso, para realizar seu diagnóstico, a ISTH estabeleceu um sistema de pontuação que consiste em parâmetros de teste hemostático globais.

DISCUSSÃO

Coagulação intravascular disseminada

A fisiologia da coagulação é um processo harmônico, no qual todos os fatores devem estar em equilíbrio para o seu funcionamento adequado⁴. Quando um vaso sanguíneo é lesionado, há produção de quantidades apropriadas de trombina para a formação de um coágulo eficiente, a fim de desenvolver um mecanismo de tampão, que deve ser localizado. Para isso, existem meios de controle, como a produção de anticoagulantes, que impedem a extensão do coágulo para todo o sistema intravascular^{2,4}.

A coagulação intravascular disseminada é uma manifestação secundária a doenças específicas ocasionada por uma estimulação exacerbada das vias pró-coagulantes, paralelo a um comprometimento nas vias anticoagulantes^{1,2}. Esse processo é caracterizado pelo excesso na produção de trombina devido a estimulação da via do fator tecidual e fator VII^{1,4}. Assim, há uma exacerbção das atividades fisiológicas pró-coagulantes, como a diminuição dos níveis plasmáticos da antitrombina, ativação reduzida da proteína C e desequilíbrio do inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Dessa forma, devido à constante estimulação do sistema hemostático há uma elevada propensão para formação de trombose sistêmica, tal como hemorragias intensas^{1,2,3}.

As manifestações clínicas e laboratoriais presentes na coagulação intravascular disseminada, bem como sua evolução e classificação são determinadas pela doença de base⁸. A coagulação intravascular disseminada aguda pode se manifestar com quadros hemorrágicos, como: gengivorragia, petéquias, epistaxe, hematomas e sangramentos gastrointestinais⁹. Essas manifestações se devem ao consumo exacerbado de fatores de coagulação e plaquetas com consequente diminuição da capacidade hemostática⁸. Ademais, devido ao excesso de trombina gerado, há susceptibilidade de ocorrer manifestações trombóticas na microvasculatura e em vasos de médio calibre, que podem resultar em lesões de pele, distúrbios neurológicos, gangrena de extremidades, oligúria, entre outros, isto é, disfunção de múltiplos órgãos, principalmente pulmões e rins^{2,9}. Por fim, as alterações laboratoriais encontradas são: aumento dos produtos de degradação da fibrina e do D-dímero, trombocitopenia (< 50.000 / μ L) e prolongamento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)².

Já a coagulação intravascular disseminada crônica tem como característica a ativação contínua e não impulsiva, o que gera uma mínima disfunção hemostática com manifestações clínicas habitualmente sutis ou inexistentes, assim, o diagnóstico se torna mais complexo^{2,8}. As apresentações clínicas são predominantemente trombóticas, podendo ser: hipertermia, hipotensão, anemia hemolítica por microangiopatia, entre outros. As alterações laboratoriais, podem apresentar trombocitopenia leve e TP

e TTPa levemente prolongados ou normais^{2,9}.

Doenças que podem cursar com coagulação intravascular disseminada

A coagulação intravascular disseminada é um distúrbio clínico que depende de uma condição subjacente para se manifestar e determinar a sua evolução em aguda ou crônica^{1,3,5,10}.

Coagulação intravascular disseminada Aguda

As infecções sistêmicas graves ou sepse frequentemente se complicam com coagulação intravascular disseminada aguda. Os agentes etiológicos podem ser vírus, fungos, protozoários (malária) e principalmente bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas¹¹. O processo de desregulação do sistema de coagulação ocorre devido a liberação de endotoxinas e exotoxinas dos microorganismos, que repercute em um quadro de inflamação com alta liberação de citocinas sintetizadas por células mononucleares e endoteliais que contribuem para esse processo^{1,6,12}. Os pacientes que habitualmente evoluem com esse quadro são imunossuprimidos, recém nascidos e asplênicos. Assim, deve-se monitorar de forma atenta pacientes que apresentam quadro de sepse bacteriana (Gram-positiva ou Gram-negativa), já que 30 a 50% podem evoluir com coagulação intravascular disseminada aguda¹¹.

As complicações obstétricas são outras condições clínicas comumente associadas a coagulação intravascular disseminada aguda, alguns exemplos são: placenta retida, placenta prévia, aborto séptico, descolamento de placenta, embolia de líquido amniótico e eclampsia¹³. Em 10% das pacientes que possuem descolamento de placenta há liberação exacerbada de fatores teciduais na circulação sanguínea provenientes do útero e da placenta, o que contribui para o desencadeamento da coagulação intravascular disseminada aguda¹¹. Já pacientes com embolia de líquido amniótico podem reter substância no interior do âmnio, o que irá desencadear uma ativação repentina da coagulação, ocasionando um quadro de coagulação intravascular disseminada aguda em mais de 50% desses pacientes^{12,13}.

Dentre as complicações obstétricas, deve-se dar importância a síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia, que é caracterizada como hipertensão arterial durante o período gestacional e costuma estar associada à proteinúria e/ou edema de mãos e face¹⁴. Já a síndrome HELLP é caracterizada por presença de enzimas hepáticas elevadas, hemólise e trombocitopenia, além de ativação plaquetária, liberação de mediadores inflamatórios e disfunção endotelial, que propiciam o quadro de coagulação intravascular disseminada^{15,16,17}. Essas duas condições costumam estar correlacionadas durante a gravidez, visto que a síndrome HELLP pode ser uma complicação da pré-eclâmpsia e quando associadas estão

muito relacionadas ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada^{14,15}.

Traumas graves e queimaduras frequentemente podem evoluir com coagulação intravascular disseminada aguda, devido a alta liberação de citocinas na circulação sanguínea. Além disso, as lesões teciduais ocasionam liberação de fatores, como gordura, fosfolípidos, lipoproteínas, fósforo e tromboplastina, que desenvolve uma ativação sistêmica da coagulação^{6,11,12,13}. Esse processo ocorre principalmente em traumas cerebrais que desencadeiam alta liberação de tromboplastina e leva a um quadro de coagulação intravascular disseminada aguda^{1,13}.

Por fim, outras doenças que podem cursar com coagulação intravascular disseminada aguda são: choque hipovolêmico, hipoperfusão, pancreatite aguda, hipóxia, hipotermia, hipertermia, cirurgias prolongadas e reações anafiláticas^{1,3,8,10,13}.

Coagulação intravascular disseminada crônica

Malignidades, como tumores sólidos e neoplasias hematológicas podem cursar com coagulação intravascular disseminada crônica, e suas principais etiologias são tumores de mama, pâncreas, estômago, pulmão, próstata e cólon, além da própria quimioterapia¹³. Esse processo acontece devido a liberação pelas células tumorais de fatores pró-coagulantes, como proteases de cisteína que têm a finalidade de ativar o fator X durante a vida da célula e após sua morte na quimioterapia^{1,6,11,13}. Essa atividade ocorre de forma sutil e gradual podendo ser assintomática, e quando apresenta sinais, inicialmente pode ser identificada através da deficiência de plaquetas, fatores da coagulação e hemorragias locais³. Frente a isso, não há uma porcentagem apurada de casos que evoluem para coagulação intravascular disseminada no câncer, mas alguns dados afirmam que existe uma incidência de 20% em adenocarcinoma metastizado ou doenças linfoproliferativas^{1,3}.

Doenças vasculares também podem se complicar com coagulação intravascular disseminada crônica. Nas malformações vasculares congênitas o endotélio anormal que reveste os vasos tumorais libera excessivamente uma quantidade de ativadores do plasminogênio, dessa maneira ocorre um aumento da fibrinólise e fibrinogênio e evoluem com coagulação intravascular disseminada crônica^{3,6,11}. Já em situações como hemangioma gigantes e microangiopatia trombótica há liberação de fator de Von Willebrand que ligam as plaquetas ao endotélio e atraem leucócitos e microorganismos para o vaso, o que propicia a coagulação intravascular disseminada crônica³. Em relação a incidência dessa síndrome nos pacientes com doenças vasculares, aqueles que possuem hemangiomas gigantes apresentam 25%, e aneurisma aórtico apenas 1%¹². Por fim, doenças hepáticas também podem evoluir com esse mesmo desfecho^{1,3,8,10,13}.

Diagnósticos diferenciais

A coagulação intravascular disseminada aguda possui vários diagnósticos diferenciais que apresentam características semelhantes ao seu quadro, o que torna o seu diagnóstico desafiador. Serão citadas três doenças que estão relacionadas ao diagnóstico geral de coagulação intravascular disseminada¹⁸.

A) As microangiopatias trombóticas (TMA) ocorrem devido a formação de trombos plaquetários que causam oclusões microvasculares generalizadas e que cursam com falência de órgãos, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática^{18,19}. A síndrome hemolítica urêmica (SHU), síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) são manifestações primárias da TMA, enquanto complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia são manifestações secundárias a TMA^{18,19,20}.

A SHU ocorre por uma infecção bacteriana de etiologia *Escherichia coli* ou *Shigelladysenteriae*. Essas bactérias liberam uma toxina característica, chamada de Shiga, responsável por causar danos na microvasculatura renal (lesão renal aguda) e outros sistemas^{2,19,21}. O sintoma clínico mais específico é a diarreia². As alterações laboratoriais presentes nesse quadro são: trombocitopenia grave, esquizócitos, TP e TTPa normais e dímero D normal ou ligeiramente elevado. Além disso, estarão presentes concentrações levemente diminuídas ou normais da ADAMTS13, proteína responsável pela lise do fator de Von Willebrand^{2,3}.

A (SHUa) é desencadeada quando algum estímulo estressante ocasiona uma predileção genética que induz um descontrole na ativação da via alternativa do complemento. Como manifestação terá hemólise, ativação de plaquetas e consequentemente lesão microvascular^{2,21}. Os sintomas clínicos característicos de SHUa são vômitos, dor abdominal, diarreia com sangue, pancreatite e insuficiência renal aguda. As alterações laboratoriais apresentam TP e TTPa normais e trombocitopenia grave².

Já a PTT pode ser desencadeada durante a gravidez, transplante de medula, quimioterapia, entre outros, e é ocasionada pela diminuição da atividade de ADAMTS13, que proporciona a formação de trombos plaquetários e leva a danos na microvasculatura e isquemia de órgãos^{2,21}. Os sintomas clínicos da PTT são semelhantes ao SHUa, exceto pela menor intensidade dos sintomas gastrointestinais e renais. As alterações laboratoriais presentes são: anemia, presença de esquizócitos no esfregaço, trombocitopenia grave, atividade de ADAMTS13 severamente reduzida e TP e TTPa normais^{2,3}.

Dessa forma, é perceptível a semelhança dos quadros de SHU, SHUa e PTT com a CIVD, visto que todos apresentam lesões na microvasculatura, falência de órgãos, trombocitopenia grave e ADAMTS13 reduzidos³. No entanto, na coagulação intravascular disseminada

existe um aumento do TP e TTPa, o que diferencia das TAMs². Apesar dessa disparidade, o diagnóstico permanece desafiador em razão das constantes variáveis. Devido a isso, atualmente os profissionais da área estão em busca de diagnosticar SHU a partir da detecção da toxina Shiga no organismo e o diagnóstico de PTT é realizado pela maior ênfase na regulação do fator de Von Willebrand e da dosagem de ADAMTS13^{2,21,19}.

B) As doenças hepáticas graves, como cirrose e insuficiência hepática crônica podem levar a alterações na coagulação, que mimetiza os achados da coagulação intravascular disseminada aguda². As alterações laboratoriais encontradas nas doenças hepáticas são: diminuição dos fatores de coagulação, diminuição do fibrinogênio, aumento de TP e TTPa e trombocitopenia leve^{2,3,22}. Assim, o diagnóstico diferencial é complexo, devido às características laboratoriais muito semelhantes^{3,22}. No entanto, pode-se diferenciar da coagulação intravascular disseminada pela presença de trombocitopenia leve, dímero D levemente aumentado e presença de esplenomegalia e ascite no exame físico, que são mais sugestivos de doença hepática³.

C) A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) ocorre quando há uma ligação do autoanticorpo ao fator 4 plaquetário e a heparina, o que forma um complexo multimolecular. Dessa forma, acontece um desequilíbrio na ativação das plaquetas, o que gera trombocitopenia e trombose. As suas alterações laboratoriais são semelhantes à coagulação intravascular disseminada pelo aumento de TP e TTPa e só é possível diferenciá-los se houver normalização desses fatores após a suspensão da heparina^{2,21}.

Desafios diagnósticos

Para diagnosticar a coagulação intravascular disseminada deve-se analisar parâmetros clínicos e laboratoriais.⁴ Para isso, são utilizados testes globais de hemostasia, como tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP), contagem de plaquetas, marcador de degradação de fibrina (D-dímero e monômero de fibrina solúvel) e nível de fibrinogênio^{4,9,23}. No entanto, nenhum desses testes de forma individual são conclusivos para o diagnóstico específico de coagulação intravascular disseminada^{4,9,24}.

O TTPa e o TP habitualmente estão prolongados na coagulação intravascular disseminada, porém os mesmos são inespecíficos, visto que o TTPa é influenciado pela heparina e pela variação da sensibilidade dos seus reagentes, e o TP pode estar prolongado em outras etiologias, como doenças hepáticas e deficiência de vitamina K^{4,5,9}. Na coagulação intravascular disseminada há uma leve trombocitopenia, entretanto a mesma situação pode ser encontrada em uso de alguns medicamentos, hemodiluição, insuficiência medular, esplenomegalia ou infecções^{3,4,9}. Já o aumento dos marcadores de degradação

de fibrina, apesar de bons indicativos de coagulação intravascular disseminada, também podem estar elevados em algumas condições como cirurgia recente, trauma ou tromboembolismo venoso. Além disso, se os seus valores estiverem diminuídos não se pode descartar coagulação intravascular disseminada^{5,9}. O alto nível de fibrinogênio e seu decaimento durante a evolução da síndrome são muito específicos (100%) da coagulação intravascular disseminada, porém apresenta uma baixa sensibilidade (22%) por ser um reagente de fase aguda⁴. Além dessas particularidades de cada teste, é importante salientar que suas alterações não ocorrem de forma síncrona, sendo necessário uma repetição contínua desses exames para obter o diagnóstico. Dessa forma, é fundamental uma experiência e perspicácia do profissional quanto a esses dados^{23,24}.

Frente a isso, foram desenvolvidos escores na tentativa de facilitar a acurácia do diagnóstico de coagulação intravascular disseminada². Atualmente, existem cinco escores criados por entidades diferentes, são elas: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), o Ministério Japonês da Saúde e Bem-Estar (JMHLW), a Associação Japonesa de Medicina Aguda (JAAM), o Comitê Britânico de Padrões em Hematologia (BCSH) e o Sociedade italiana de trombose e hemostasia (SISSET)^{8,10}. Sendo os principais: O ISTH que utiliza o grau de trombocitopenia, o distúrbio subjacente, o nível de prolongamento do TP, nível de fibrinogênio e a presença de marcadores relacionados à fibrina aumentados como critérios de pontuação^{2,5}. Além disso, é o escore mais utilizado na prática clínica e possui sensibilidade de 93% e especificidade de 98%^{9,3}. O JMHLW indica a gravidade da coagulação intravascular disseminada e pode ser utilizado para prever o resultado da doença; O JAAM tem como critérios de pontuação: contagem de plaquetas, TP, fibrina / FDPs e critérios específicos de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Esse escore é mais sensível para identificar pacientes que possuem coagulação intravascular disseminada por sepse e está associado a ISTH e ao JMHLW^{5,10}.

Apesar dos escores facilitarem o processo de diagnóstico, apresentam falhas, como sua dependência dos testes laboratoriais, que devem ser rápidos e contínuos para acompanhar o desenvolvimento da coagulação intravascular disseminada. Entretanto, frequentemente os laboratórios não conseguem obter os resultados de forma rápida⁶. Ademais, os escores não são eficientes para diagnosticar a coagulação intravascular disseminada assintomática⁷. Por fim, é evidente a importância do conhecimento das condições clínicas subjacentes, dos diagnósticos diferenciais e da interpretação criteriosa das alterações nos testes de coagulação global e dos marcadores hemostáticos moleculares, visto que esses fatores dependem exclusivamente do profissional e não estão incluídos nos critérios dos escores^{2,7,25}.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível observar a relevância do diagnóstico da coagulação intravascular disseminada, por ser uma condição clínica desencadeada por várias doenças, além de possuir alta taxa de mortalidade. Assim, é importante que exista uma maior quantidade e acessibilidade de estudos que abordam os desafios

diagnósticos e os diagnósticos diferenciais, para que os profissionais de saúde, principalmente médicos recém-formados e inexperientes, conheçam mais sobre essa condição para realizar o diagnóstico de forma rápida e eficiente, corroborando para um aumento nas taxas de sucesso no tratamento da coagulação intravascular disseminada.

Participação dos autores: *Alice Maia Marinho de Andrade:* Concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção e análise/interpretação dos dados; redação e revisão crítica. *Mariana Soares Vieira:* Concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção e análise/interpretação dos dados; redação e revisão crítica. *Ramona Dias Horta:* Concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção e análise/interpretação dos dados; redação e revisão crítica. *Mayra Aline Chaves:* Orientação na concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção e análise/interpretação dos dados; redação e revisão crítica.

REFERÊNCIAS

1. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-54. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
2. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016;146:670-80. doi: 10.1093/AJCP/AQW195.
3. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(1):15-20. doi: 10.1111/ijlh.12830.
4. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Ann Lab Med*. 2016;36(6):505-12. doi: 10.3343/alm.2016.36.6.505.
5. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11:761-7. doi: 10.1111/jth.12155.
6. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin*. 2005;21(3):449-67. doi: 10.1016/j.ccc.2005.02.001.
7. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.
8. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):8-28. doi: 10.1177/1076029618806424.
9. Touaoussa A, Youssi HE, Hassani IE, Hanouf D, Bergui IE, Zoulati G, et al. Disseminated intravascular coagulation: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin*. 2015;73(6):657-63. doi: 10.1684/abc.2015.1100.
10. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):8S-28S. doi: 10.1177/1076029618806424.
11. Levi M, Van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2013; 8(1):23-32. doi: 10.1007/s11739-012-0859-9.
12. Levi M, Jonge E, Van der Poll T, Cate HT. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(6):569-75. doi: 10.1055/s-2001-18862.
13. Fruchtman S, Aledort LM. Disseminated intravascular coagulation. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):159-67. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80017-1.
14. Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclâmpsia. *Rev Med (São Paulo)*. 2018;97(2):226-34. doi: http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p226-234
15. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(7):779-88. doi: 10.1080/14767058.2016.1189897.
16. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev*. 2009;23(4):167-76. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.002
17. Souza R, Grochowski RA, Junior CAM, Groppi B, Rezende CAL. Diagnosis and management of Hellp syndrome. *Rev Med Minas Gerais*. 2009;19(4):30-3 Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/1097
18. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018;16:14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.
19. Polito MG, Kirsztajn GM. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *J Bras Nefrol*. 2010;32(3):303-15. doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000300013>
20. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017;189(4):E153-E159. doi: <https://>

doi.org/10.1503/cmaj.160142

org/10.1080/1024533031000084213

21. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M. Differential diagnosis for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415-9. doi: 10.1111/jth.14354
22. Karpatkin M. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Clin North Am.* 1971;18(1):23-38. doi: 10.1016/S0031-3955(16)32520-2.
23. Toh CH, Dennis M. Current clinical practice DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation. *Hematology.* 2013;8:2:65-71. doi: <https://doi.org/10.1080/1024533031000084213>
24. Wan P, Tong HS, Zhang XQ, Duan PK, Tang YQ, Su L. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in critically ill adults by Sonoclot coagulation analysis. *Int J Hematol.* 2014;100(2):125-31. doi: 10.1007/s12185-014-1601-3.
25. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.

Submetido: 03.05.2021

Aceito: 16.06.2021