

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CASSIANA CRIVELLARO DE OLIVEIRA

MARA FLÁVIA LIMA DA SILVA

**FATORES PREDITIVOS DE DIAGNÓSTICO DE COAGULAÇÃO
INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA SEPSE**

Duque de Caxias - RJ

2019

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CASSIANA CRIVELLARO DE OLIVEIRA

MARA FLÁVIA LIMA DA SILVA

**FATORES PREDITIVOS DE DIAGNÓSTICO DE
COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
NA SEPSE**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para
a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Hugo Andrade Santos

Duque de Caxias - RJ

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

- O48f** Oliveira, Cassiana Crivellaro de.
Fatores preditivos de diagnóstico de coagulação intravascular disseminada na sepse / Cassiana Crivellaro de Oliveira, Mara Flávia Lima da Silva. – Duque de Caxias, 2019.
52 f : il. ; 30 cm.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde, 2019.
"Orientador: Prof. Hugo Andrade Santos".
Bibliografia: f. 52-.
1. Medicina. 2. Sepse. 3. Coagulação intravascular disseminada.
4. Biomarcadores. I. Silva, Mara Flávia Lima da. II. Santos, Hugo Andrade.
III. Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy. IV. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CASSIANA CRIVELLARO DE OLIVEIRA

MARA FLÁVIA LIMA DA SILVA

**FATORES PREDITIVOS E DIAGNÓSTICO DE COAGULAÇÃO
INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA SEPSE**

Aprovado pela banca:

Prof. Marta Lourenço Rolla Aloise

Prof. Fernanda Euphemio Galvão

Em 06 de junho de 2019

Duque de Caxias - RJ

2019

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho àquele que nos fortalece.

Incansável é o Seu amor, Senhor Jesus!

AGRADECIMENTOS

À Deus,

por Seu sustento, proteção e refúgio.

Aos pais, familiares e amigos

por sonharem junto de nós.

Ao nosso orientador, Dr. Hugo Andrade Santos,

pela gratuidade de suas ações, seu incentivo e por

compartilhar tanto saber.

Gratidão aos que compartilharam conosco seus conhecimentos

e nos auxiliaram a lapidar nossos objetivos.

Agradecemos por nos ensinarem a buscar o caminho

e não apenas caminhar ao nosso lado.

EPÍGRAFE

O sofrimento humano só é intolerável quando ninguém cuida.

Cicely Saunders

*Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas, ao tocar
uma alma humana, seja apenas outra alma humana*

Carl Jung

*Para o homem não existe nada melhor do que comer, beber e
encontrar prazer em seu trabalho. Isso também vem das mãos de
Deus.*

Eclesiastes 2:24

RESUMO

Introdução: Sepsé é uma das principais causas de morte nas unidades de terapia intensiva pelo mundo. Em casos graves o sistema de coagulação pode ser superativado, resultando coagulação intravascular disseminada em 25 - 50% dos casos e quando presente, é considerada uma importante disfunção orgânica séptica, aumentando a mortalidade em 80%. Os testes diagnósticos são limitados. Entender os mecanismos de inflamação e coagulação podem permitir a identificação de fatores preditores de coagulação intravascular disseminada em pacientes sépticos. Biomarcadores plasmáticos de coagulação/fibrinólise podem ser clinicamente mais úteis do que os testes de coagulação tradicionais. **Objetivo:** Identificar marcadores da coagulação e fibrinólise preditores de coagulopatia e coagulação intravascular disseminada em pacientes sépticos. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura de artigos e periódicos eletrônicos publicados entre 2013 a 2018. **Conclusão:** A presença de coagulopatia é um marcador de complicação precoce da sepsé, com consumo persistente de plaquetas e de fatores de coagulação levando a coagulopatia severa ou coagulação intravascular disseminada. Não há critérios de diagnóstico específicos. É recomendado a análise sequencial dos testes tradicionais de coagulação em conjunto com biomarcadores plasmáticos de coagulação/fibrinólise, a fim de prever o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada em pacientes sépticos. **Palavras chaves:** Sepsé / Coagulação intravascular disseminada / Coagulação na sepsé / Coagulopatia séptica induzida / Biomarcadores na sepsé.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is one of the most significant causes of mortality in intensive care units worldwide. In severe disease, the coagulation system becomes diffusely activated, resulting in disseminated intravascular coagulation in 25-50% of cases. When present, disseminated intravascular coagulation is an important cause of multiple organ dysfunction in sepsis, increasing the mortality rate in 80%. The current diagnosis tests for coagulopathy in sepsis are limited. Understanding the mechanisms between inflammation and coagulation will allow to identify predict markers of disseminated intravascular coagulation septic patients. Plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis may provide more clinically useful information than the classical tests. **Objective:** To study predictors coagulation/fibrinolysis markers for the early diagnosis of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in sepsis. **Methods:** systematic literature review, searching electronic databases of articles published from 2013 to 2018. **Conclusion:** Coagulopathy is already complicated with sepsis in the initial phase, and severe coagulopathy or disseminated intravascular coagulation becomes overt after progressive consumption of platelet and coagulation factors. There are no specific diagnosis criteria. It is recommending the sequential analysis of the traditional coagulation tests with plasma biomarkers of coagulation/fibrinolysis, in order to predict the development of disseminated intravascular coagulation in septic patients. **Keywords:** Sepsis / Disseminated Intravascular Coagulation / Coagulopathy in sepsis / Sepsis-induced coagulopathy/ Sepsis biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AT – Antitrombina

cfDNA - DNA livre de células

CIVD / DIC - Coagulação Intravascular Disseminada IL – Interleucina

FT – Fator Tecidual

ILAS - Instituto Latino Americano de Sepsis

INR - Razão normalizada internacional

IRA - Infúria Renal Aguda

ISTH - Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia

JAAM - Associação Japonesa de Medicina Aguda

JMHW - Ministério de Saúde e Bem-Estar Japonês

LPS - Lipopolissacarídeos

mmHg – Milímetros de mercúrio

PaCO₂ - Pressão Parcial de Gás Carbônico

PAF - Fator de ativação de plaqueta

PAI – Inibidores de plasminogênio

PAM - Pressão Arterial Média PC - Proteína C

PCa – Proteína C ativada

PDF's – Produtos da degradação de fibrina

PMP's - Micropartículas de Plaquetas Biologicamente ativas

PS – Proteína S

PT – Tempo de Protrombina

PTTa - Tempo de tromboplastina total ativada

PTT – Tempo de tromboplastina total

qSOFA – Quick SOFA

SIC - escore Sepsis Induzindo Coagulação

SIRS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

sSOFA - Escore Sequential Organ Failure Assessment

TMs – Trombomodulina solúvel

TAFI - Inibidor da Fibrinólise Trombina Ativado

TAP – Tempo da atividade de protrombina

TAT – Complexo trombina Antitrombina

TFPI – Inibidor do Fator Tecidual

TM – Trombomodulina

TNF – Fator de Necrose Tumoral

t-PA – Ativador de plasminogênio tecidual

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT)	7
Figura 2 - História natural de coagulação durante a infecção	10
Figura 3 - Inflamação	14
Figura 4 - Comparação dos critérios diagnósticos de CIVD/coagulopatia.....	19

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica	6
Quadro 2 – ISTH – score para CIVD	18
Quadro 3- Achados laboratoriais de marcadores de atividade fibrinolítica e moleculares na CIVD	21
Quadro 4 - Marcadores envolvidos na sepse e CIVD	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	5
2.1 Fisiologia da homeostasia	8
2.2 Coagulopatia séptica induzida	10
2.3 Coagulação Intravascular Disseminada	14
2.4 Marcadores clássicos usados no diagnóstico de CIVD e coagulopatias	17
2.5 Novos fatores preditores de coagulopatia ou CIVD	21
3 OBJETIVOS	24
3.1 Geral	24
3.2 Específicos	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 Tipo de estudo	25
4.2 Operacionalização da coleta de dados	25
4.3 Tratamento dos dados e apresentação dos resultados	25
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	31
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

de dano

do Brasil

inflação

Devido

chamado

para o fim

espera

conosco

da moda

(UTIs).

AMERICA

estima-se

privados,

67,4%

Argentina

espionagem

Devo

todo o mundo

informação

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Singer *et al.* (2016), atualmente sepse é definida como uma síndrome de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a uma resposta inflamatória desregulada do hospedeiro frente a infecção.

Nas últimas duas décadas a sepse era uma patologia resultante da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) na presença de infecção, podendo levar a disfunção orgânica. Devido à baixa especificidade da SIRS, em 2016 foi estabelecido um novo conceito de sepse, chamado de "Sepse 3.0", na qual a presença de disfunção orgânica se tornou critério obrigatório para o diagnóstico de sepse. (GÜL *et al.*, 2017).

A incidência de sepse vem crescendo nos últimos anos. Tal fato decorre do aumento da expectativa de vida da população, maior prevalência de doenças crônicas como diabetes e outras comorbidades que deprimem o sistema imune, tais como, neoplasias. Além disso, com o avanço da medicina, tem-se aumentado o número de hospitalizações em unidades de terapia intensiva (UTIs), aumentando a exposição a infecções oportunistas. (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2015, p. 20).

Aproximadamente 30% das UTIs brasileiras são ocupadas por pacientes sépticos e estima-se que a taxa de mortalidade chegue a 58,5% nas UTIs públicas e 34,5% nos hospitais privados (MACHADO *et al.*, 2017). O estudo brasileiro PROGRESS mostrou que no Brasil 67,4% dos casos de sepse evoluíram a óbito, tal índice é maior que países como Argentina (43%) e Índia (39%). Segundo Wilhelms *et al.* (2010), dados americanos estimam cerca de 20 milhões de novos casos de sepse anualmente.

Dessa forma, a sepse é considerada uma das doenças mais comumente encontradas em todo o mundo, sendo a principal causa de morte nas UTIs e, está associada a altos custos de internação hospitalar. (MACHADO *et al.*, 2017).

O tempo de internação e a gravidade da sepse tem íntima relação com os altos custos do tratamento. Nos Estados Unidos o custo é de cerca de 38 mil dólares/paciente, na Europa varia de 26 mil a 32 mil dólares/paciente. A projeção desses números sugere que entre 20% a 40% do custo total das UTIs resulta de cuidados a pacientes com sepse. O estudo brasileiro COSTS mostrou que no país os gastos hospitalares com cuidados aos pacientes sépticos ou em choque séptico foi de 10.595 dólares, uma média de 1.028 dólares/dia. (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2015, p. 20 -50).

A alta mortalidade dos pacientes sépticos está relacionada a disfunção orgânica, cuja fisiopatologia ainda não está compreendida em sua totalidade. Sabe-se que na sepse mediadores pró-inflamatórios atingem outros sítios além do local da infecção. O motivo para tal resposta é multifatorial, envolvendo virulência de toxinas de microrganismos, excesso de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF α) e interleucina-1 e 6 (IL-1, IL-6 respectivamente), ativação excessiva do sistema complemento e susceptibilidade genética. (SALOMÃO *et al.*, 2019).

Dentre os sistemas atingidos na sepse, sabe-se que os distúrbios de coagulação estão presentes em até 50-70% dos pacientes. A coagulopatia pode se manifestar como plaquetopenia, alargamento dos testes de coagulação e, de forma mais grave, como coagulação intravascular disseminada (CIVD), em aproximadamente 25-50% dos casos. (CROCHEMORE *et al.*, 2017).

Em pessoas saudáveis a homeostase garante a ativação do sistema de coagulação na presença de injúria endotelial. Esse processo de reparo consiste na formação do tampão plaquetário, propagação da cascata de coagulação, estabilização do coágulo por mecanismos antitrombóticos e por fim, a remoção do coágulo pela fibrinólise. Tais mecanismos ocorrem simultaneamente envolvendo uma série de elementos que equilibram a atividade pró-coagulante e anticoagulante. (BORAL B.M; WILLIAMS; BORAL L.I, 2016).

Na coagulopatia séptica induzida, o mecanismo de coagulação é superativado por citocinas inflamatórias. Esse processo pode se manifestar de formas diferentes em cada tecido,

levando a disfunção orgânica. Em paralelo, o sistema fibrinolítico se encontra deficiente, (ANGUS; VAN DER POLL, 2013).

As plaquetas têm um papel central no desenvolvimento da coagulopatia induzida pela sepse. A ativação plaquetária pode ocorrer diretamente por mediadores pró-inflamatórios, principalmente TNF α e IL-6 ou por fatores ativadores de plaquetas como o fator tecidual (FT). A queda de plaquetas é geralmente o primeiro sinal de distúrbio de coagulação na sepse, e costuma ocorrer nos primeiros dias de infecção. A plaquetopenia é decorrente do aumento do consumo, queda da produção e sequestro esplênico. (LEVI; SCHULTZ; VAN DER POLL, 2013; LEVI, 2016).

Além da hiperativação do sistema de coagulação, componentes importantes da fibrinólise, como antitrombina (AT), proteína C (PC) e inibidor do fator tecidual podem estar diminuídos em pacientes sépticos, contribuindo para formação de trombos. (KOYAMA *et al.*, 2014).

Portanto, na sepse ocorre um intenso processo inflamatório no endotélio, tornando-o pró-coagulante, gerando trombose na microcirculação, hipoperfusão e disfunção orgânica. Tal processo é agravado pela inibição do sistema fibrinolítico, podendo evoluir para CIVD. (LEVI; VAN DER POLL, 2017).

O choque séptico e a CIVD são as principais causas de morte na sepse. Com a Sepse 3.0, foram criados novos marcadores preditores e definidores de choque séptico, entretanto não há descrito na literatura fatores preditores e de diagnóstico para CIVD em pacientes sépticos. (IBA *et al.*, 2017).

Em 2001, a Sociedade Internacional de Trombose e Homeostasia (ISTH) definiu a CIVD como uma síndrome adquirida caracterizada por ativação intravascular da coagulação sem localização específica e de diferentes causas. Podendo ter origem de danos da microvasculatura, sendo este suficientemente severo, podendo levar a disfunção de órgãos e sistemas. (TAYLOR *et al.*, 2001).

Clinicamente a CIVD é manifestada por fenômenos hemorrágicos difusos, em paralelo à formação de trombos microvasculares disseminados, podendo levar a falência múltipla de órgãos. Pode ocorrer em traumas, neoplasias e infecções. (LEVI, 2014).

A CIVD é um importante preditor de mortalidade independente da gravidade da sepse. Alguns estudos mostram que pacientes com CIVD podem apresentar mortalidade 1,5 vezes maior do que aqueles com coagulopatia induzida por sepse. (LEVI; SCHULTZ, 2017). Segundo Koyama *et al.* (2014), a incidência de CIVD é de 25 a 50% em pacientes com sepse e tem mortalidade de 80%.

Distúrbios graves de coagulação estão presentes em 50-70% dos pacientes sépticos, sendo que apenas 20 - 40% fecham critérios de diagnóstico para CIVD (HOSHINO *et al.*, 2017). Isso porque, os critérios diagnósticos de CIVD propostos pela ISTH são pouco específicos para pacientes sépticos. Alguns estudos propuseram a criação de critérios incluindo SIRS ou escore de disfunção orgânica, proposto pela Sepse 3.0. (DING *et al.*, 2018).

Não existe teste padrão ouro para o diagnóstico de CIVD. A combinação de testes de fatores de coagulação associada com as manifestações clínicas do paciente corrobora para o fechamento do diagnóstico. Dessa forma, é necessário o estudo de novos fatores preditores de CIVD na sepse para o reconhecimento mais precoce dessas patologias. (HOSHINO *et al.*, 2017).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O termo sepse vem do vocabulário grego que significa putrefação. Vários filósofos como Hipócrates, Aristóteles e Galen mencionavam a sepse como uma desordem tecidual ameaçadora à vida. Mesmo com o avanço da medicina, esse conceito central de disfunção tecidual se perpetua até os dias de hoje. (GEROULANOS; DOUKA, 2006).

Por décadas, a sepse foi definida pelo termo septicemia, caracterizado por um processo infeccioso generalizado devido a presença de microrganismos patogênicos na corrente sanguínea, envolvendo falência de órgãos e alta morbimortalidade. Atualmente, sabe-se que a patogênese da sepse corresponde a uma resposta inflamatória sistêmica do organismo frente a qualquer sítio de infecção, não necessariamente, infecção de corrente sanguínea. (SALOMÃO *et al.*, 2019).

Na década de 90 surgiu o primeiro consenso sobre sepse, definindo a mesma como uma infecção associada a SIRS (quadro 1). Dentro desse entendimento, a sepse era dividida de acordo com sua gravidade em: sepse, quando o paciente apresentava infecção associada a dois pontos no SIRS; sepse grave, na presença de disfunção orgânica; e choque séptico, quando hipotensão ($PAM < 65$ mmHg) refratária a ressuscitação volêmica. (GÜL *et al.*, 2017).

Entretanto, a SIRS pode estar presente em várias condições clínicas não relacionadas a uma infecção, como, trauma, pós-operatórios, infarto agudo do miocárdio. Da mesma maneira, pacientes idosos, imunodeprimidos, em uso de betabloqueadores, podem apresentar-se já com disfunção orgânica, sem apresentar os sinais de SIRS. (CARNEIRO; POVOA; GOMES, 2017).

Quadro 1 – Síndrome da Resposta Inflamatória

Diagnóstico de SIRS se dois ou mais dos itens abaixo presentes:
▪ Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
▪ Frequência cardíaca > 90 bpm
▪ Frequência respiratória >20 irpm OU $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
▪ Leucometria $>12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4000\text{ mm}^3$ ou $> 10\%$ de formas imaturas de células brancas

Fonte: adaptado de Singer *et al.* (2016)

Em 2001, um novo consenso reconhece a sepse como uma síndrome clínica e inflamatória associada a disfunção orgânica. Entretanto, não houve modificação nos critérios de diagnóstico da sepse. (GÜL *et al.*, 2017).

Diante de tais controvérsias, em 2016 foi estabelecida a “Sepse 3.0”, definindo a síndrome pela presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida secundária a resposta inflamatória desregulada do hospedeiro frente a uma infecção. No lugar da SIRS foi proposto a utilização de escores de falência orgânica para caracterizar Sepse e um novo conceito de choque séptico. (SINGER *et al.*, 2016).

A presença de disfunção orgânica, representada por dois pontos ou mais no escore sequential organ failure assessment (sSOFA), associada a uma infecção, caracteriza sepse (Figura 1). O choque séptico foi definido na necessidade de utilizar vasopressor para manter a PAM acima de 65 mmHg ou o lactato sérico maior que 2 mmol/L na ausência de hipovolemia. Como triagem nos departamentos de emergência, foi sugerido o escore quickSOFA (qSOFA), precedendo o SOFA no intuito diagnóstico: frequência respiratória $> 22/\text{min}$ ou alteração do nível de consciência ou pressão sistólica < 100 mmHg. (SINGER *et al.*, 2016)

Figura 1 – SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT)

Variáveis	0	1	2	3	4
PaO ₂ / FiO ₂	> 400	300 – 400	< 300	200 c/ VM	100 c/ VM
Plaquetas	> 150 mil	150 – 100 mil	100 – 50 mil	50 – 20 mil	< 20 mil
Bilirrubina	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12
PAM	> 70	< 70	Dopa < 5mcg (Dobutamina)	Dopa > 5 Nora < 0,1	Dopa > 15 Nora > 0,1
Glasgow	15	14 – 13	12 – 10	9 – 6	< 6
Creatinina	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
					Vol. Urinário < 500 mL/dia

Fonte: adaptado de Zopi (2017)

Apesar dos avanços sobre novas definições de sepse até então discutidos, a fisiopatologia da sepse ainda é complexa e multifatorial. A relação entre a virulência do patógeno e a ativação da resposta imune do hospedeiro é fundamental para o controle da infecção ou paradoxalmente, para o desenvolvimento da sepse. (SALOMÃO *et al.*, 2019).

Diversos componentes de microrganismos já foram descritos na literatura como desencadeadores de processo inflamatório. Independente do fator de virulência, quando mediadores inflamatórios são superativados ocorre um desequilíbrio entre o sistema de coagulação e seus reguladores. (ANGUS; VAN DER POLL, 2013).

Dessa forma, a disfunção orgânica, incluindo a coagulopatia, é o protagonista principal da sepse. Os distúrbios de coagulação estão quase sempre presentes em pacientes sépticos e, nela são conhecidos como coagulopatia séptica induzida, podendo evoluir para CIVD. (IBAS *et al.*, 2018a).

Para entender a coagulopatia séptica induzida e a CIVD, é preciso elucidar os mecanismos básicos da homeostase em situações fisiológicas.

2.1 Fisiologia da homeostasia

O mecanismo hemostático inclui quatro processos: hemostasia primária, hemostasia secundária, fibrinólise e sistema antifibrinolítico responsáveis pela ativação, modulação e destruição do coágulo. Esses processos em conjunto promovem a recuperação do dano local, sem obstruir o fluxo pela presença de trombos. (OSLON, 2015).

A homeostasia primária consiste na formação do tampão plaquetário no local do dano tecidual, pelos processos de adesão, ativação e agregação das plaquetas. A homeostasia secundária é formada pelo sistema de coagulação, um conjunto de proteínas plasmáticas ativadas por estímulo pró-coagulantes, gerando um efeito em “cascata”, culminado com a formação de fibrina. (VOJACEK, 2016).

Didaticamente, essa cascata de ativação pode ser dividida em três vias: extrínseca, intrínseca e comum. Essa divisão é inadequada do ponto de vista fisiológico, visto que não ocorre *in vivo*, entretanto é útil na interpretação de dois exames laboratoriais na prática clínica, o PTT e TAP-INR. (VOJACEK, 2016).

Atualmente, com os avanços nos estudos da coagulação, acredita-se que ambas as vias intrínsecas e extrínsecas são unidas e ativadas pelo o fator tecidual, liberado quando há injúria tecidual. (VOJACEK, 2016).

Boral, B. M, Williams e Boral L. I. (2016) simplifica o processo homeostático descrevendo que a homeostasia primária detecta dano endotelial e celular, estes liberam FT na circulação que ativará fator-VII (FVII) e, por meio de ativação da cascata extrínseca (FIX, FX, FXI e protrombina) há formação de trombina. A trombina converte o fibrinogênio solúvel em fibrina, promovendo a ativação plaquetária e ativando o fator XIII da coagulação, que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (Figura 2).

A fibrinólise consiste na degradação da fibrina, mediada pela plasmina. O dano tecidual também é responsável por liberar ativador de plasminogênio tecidual (t-PA), que é responsável

por transformar o plasminogênio em plasmina. A fibrinólise gera os produtos de degradação da fibrina, dentre eles o D-dímero. (IBA; THACHIL, 2017).

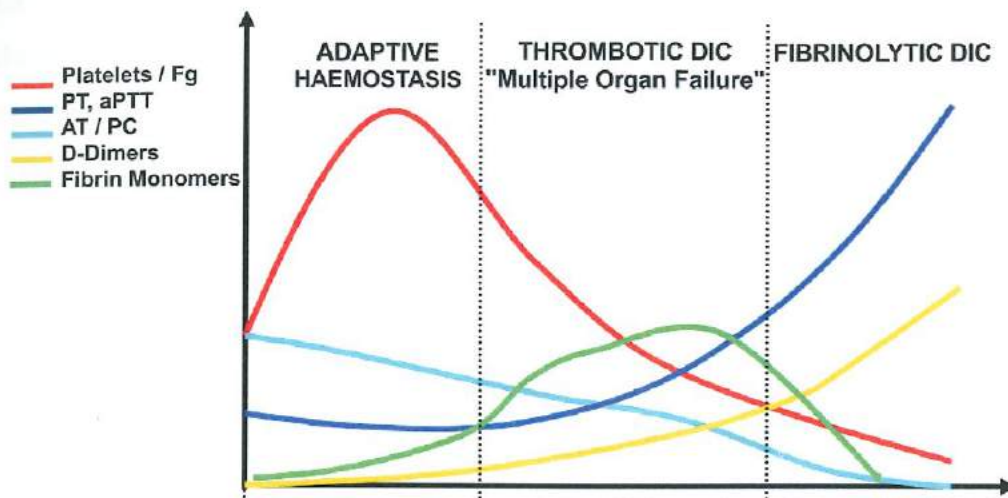
O processo de fibrinólise é altamente específico para a degradação da fibrina situada no local da lesão, sem ação sistêmica, removendo o excesso de fibrina do intravascular de modo equilibrado. Esta especificidade é dependente de interações moleculares específicas entre os ativadores do plasminogênio, a fibrina, e os inibidores da fibrinólise. (OLSON, 2015).

A inibição da fibrinólise ocorre pelos inibidores de plasminogênio (PAIs), sendo o principal o PAI-1, agindo diretamente na plasmina. O inibidor da fibrinólise trombina ativado (TAFI) também regula a fibrinólise sendo ativado na presença de trombina (IBA; THACHIL, 2017).

Outro mecanismo de regulação da coagulação sanguínea são as proteínas anticoagulantes naturais, dentre elas podemos citar, proteína C (PC), proteína S (PS) e antitrombina (AT), proteínas características de fase aguda. A PC quando ligada ao seu receptor no endotélio é ativada (PCa) após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina (TM). A PCa inibe a coagulação, clivando e inativando os fatores Va e VIIIa, processo que é potencializado pela PS, que atua como um cofator não enzimático nas reações de inativação. A AT é o inibidor primário da trombina (BORAL, B. M; WILLIAMS; BORAL L. I, 2016).

Na sepse ocorre um desequilíbrio na homeostasia, com ativação sistêmica dos fatores de coagulação e fibrinólise.

Figura 2 - História natural de coagulação durante a infecção



Fonte: adaptado de Delabranche et al. (2017)

História natural da coagulação durante processo infeccioso. Inicialmente em busca da homeostasia adaptativa há aumento de plaquetas e produção de fibrinogênio (em vermelho). A geração de trombina é iniciada com ligeiro encurtamento de PT e PTTa (curva azul escura) resultando na geração de monômeros de fibrina (curva verde). Anticoagulantes naturais, antitrombina e proteína C são diminuídos pelo consumo e pela regulação negativa (curva azul clara). A inibição da fibrinólise pelo PAI-1 resulta em aumento de D-dímeros (curva amarela). Mais tarde, na evolução natural da coagulação, o consumo de todos os fatores e plaquetas resulta em níveis muito baixos de fibrinogênio, AT e PC, prolongamento de PT e TTPA e fibrinólise maciça com D-dímeros muito altos. Esta etapa "DIC fibrinolítica" é caracterizada por sangramento maciço e exsudativa.

2.2 Coagulopatia séptica induzida

Historicamente, a primeira manifestação de distúrbio de coagulação em uma infecção foi observada através do aparecimento de púrpuras em pacientes com peste bubônica no século XVII. Apenas em 1982 foi comprovado a presença de microtrombos em animais expostos a toxinas de *Salmonella*. (FUNK; PARRILLO; KUMAR, 2009).

A resposta inflamatória do hospedeiro serve como mecanismo de proteção contra o microrganismo. Na sepse, o processo inflamatório é tão intenso que leva a superativação do sistema de coagulação e a supressão da fibrinólise, resultando na coagulopatia séptica induzida (BENEDIKTSSON; FRIGYESI; KANDER, 2017).

Desordens na homeostasia são praticamente universais na sepse, tendo um papel importante na disfunção orgânica. A coagulopatia séptica induzida varia desde eventos tromboembólicos isolados por depósitos de fibrina, quanto pelo desenvolvimento da CIVD, no qual está presente eventos trombóticos e hemorrágicos. (LEVI; SCHULTZ; VAN DER POLL, 2013).

Assim como a CIVD, a serevidade da coagulopatia séptica está diretamente correlacionado com a mortalidade, devido a estreita relação entre inflamação e trombose. (IBA *et al.*, 2018b). Corroborando com esta afirmação, Levi e Schultz (2017) mencionam o achado na literatura sobre a deposição de fibrina em múltiplos órgãos, em estudo de animais com CIVD e sepse, demonstrando o desequilíbrio homeostático.

O estado pró-coagulante é iniciado rapidamente em pacientes sépticos. A geração de trombina é detectada em poucas horas na presença de TNF- α e endotoxinas. O FT também está presente em grande quantidade em pacientes sépticos. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, são ativadas na presença do FT, tendo um papel principal na supressão natural da anticoagulação e do dano endotelial. (SIMMONS; PITTET, 2015).

Evidências mostram que na sepse, as citocinas inflamatórias ativam leucócitos e lipopolissacarídeos de bactérias gram negativas, enquanto que peptídeo glicano de bactérias gram positivas ativam receptores toll-like e CD4 de macrófagos, estimulando diversas citocinas incluindo o FT. (DING *et al.*, 2018).

O FT é responsável por ligar e ativar o fator VII na superfície das células, ativando fator Xa. Diversas células são capazes de expressar o FT, incluindo células endoteliais, monócitos, macrófagos, assim como, células pulmonares, renais e cerebrais. (CHANG, 2018).

O fator de ativação de plaqueta (PAF) é liberado na inflamação. Primeiramente, as plaquetas expressam P-selectina aumentando a expressão do FT nos monócitos e adesão plaquetária nos leucócitos e no endotélio. Uma vez aderidas ao endotélio e a leucócitos, as

plaquetas servem de superfície para trombina e ativam outros fatores de coagulação. (SIMMONS; PITTET, 2015).

As plaquetas têm um papel central na fisiopatologia da coagulopatia séptica, pois podem ser ativadas tanto por mediadores inflamatórios quanto pelo FT. Alguns fatores expressos pela membrana das plaquetas, estimulam não apenas a adesão das mesmas ao endotélio lesado, como também ativam neutrófilos, monócitos e a formação de fibrina. (LEVI; VAN DER POLL, 2015).

O inibidor do fator tecidual (TFPI) previne inicialmente a coagulação. TFPI inibe o fator Xa, que por sua vez, inibe o fator VIIa, evitando a amplificação da cascata de coagulação. TFPI é consumido e degradado na sepse, contribuindo para estado de hipercoagulabilidade. (SIMMONS; PITTET, 2015).

A proteína C ativada (PCa) é um potente anticoagulante, e é ativada pela trombina na presença da trombomodulina (TM). Naturalmente, elastase de neutrófilos degradam a PC, mas na sepse as citocinas inflamatórias levam a baixa de PC por diminuição de TM e dos receptores de PC nas células endoteliais. Esse efeito ocorre nos primeiros dois dias de sepse. (FANG *et al.*, 2018).

A antitrombina (AT) é um antagonista natural da trombina e é ativada por substâncias heparina-like circulantes. Na sepse, AT é consumida devido a intensa formação de trombina e tem sua produção no fígado prejudicada devido à baixa perfusão. Além disso, a ligação de substâncias heparina-like nas células endoteliais é reduzida por citocinas inflamatórias. (KOYAMA *et al.*, 2014).

O PAI-1 é expresso por células endoteliais e plaquetas, sendo o principal inibidor fisiológico do plasminogênio. (IBAS; THACHIL, 2017). Na sepse o PAI-1 se encontra aumentado devido ao estímulo de citocinas inflamatórias, prejudicando a remoção da fibrina. Além disso, a PC inibe o PAI-1 mas, como na sepse há baixa PC e muita lesão endotelial, ocorre um aumento do PAI-1. (GANDO *et al.*, 2013).

A trombina induz a formação do inibidor da fibrinólise trombina ativado (TAFI), que consiste em uma enzima que aumenta a firmeza do coágulo. Na sepse, com o aumento de trombina o coágulo tende a ser mais firme e resistente a fibrinólise. (GANDO *et al.*, 2013).

A trombina também estimula a cascata de complemento. O complemento é responsável então pela lise dos patógenos, liberando padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e/ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Essas moléculas de microrganismos são capazes de ativar o sistema imunológico do hospedeiro contra a infecção, intensificando processos inflamatórios, imunes e de coagulação. (KUROSAWA; STEARNS-KUROSAWA, 2014).

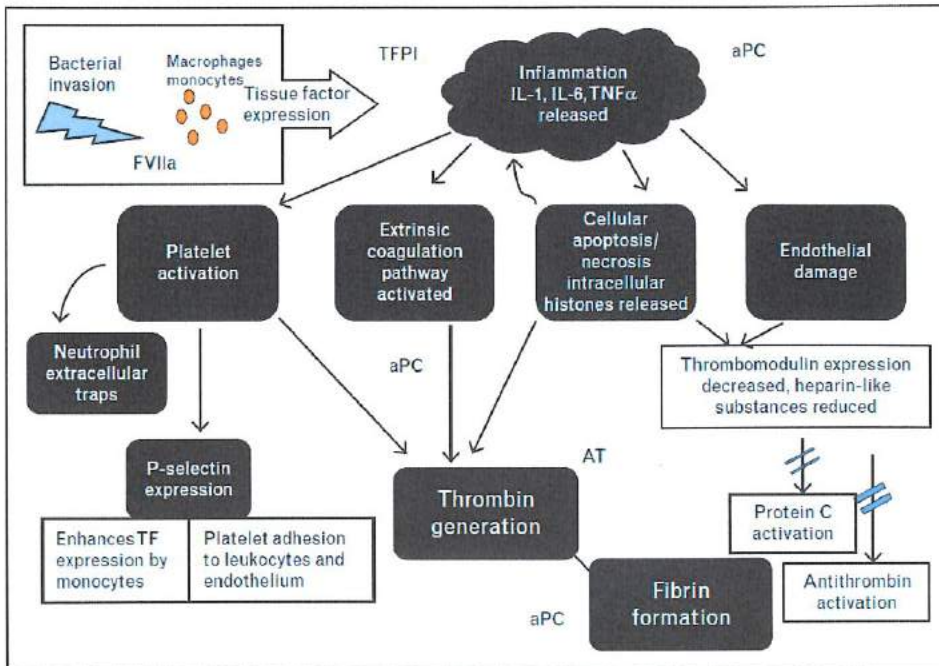
Levi e Schultz (2017) relata em seu estudo que na fase inicial da sepse há aumento notável na força e elasticidade do coágulo, enquanto que em estágios avançados a força do coágulo diminuiu, potencialmente por causa da hiperfibrinólise e perda de fatores de coagulação.

O endotélio vascular é, concomitantemente, um mediador pró-inflamatório, anti-inflamatório e sinalizador para células de defesa, sendo assim, um importante regulador da homeostase e barreira defensora contra bactérias patogênicas. Uma vez reparado o dano endotelial local, ocorre um feedback negativo para formação de trombina. Na sepse, a injúria endotelial é sistêmica, contribuindo para o estado pró-coagulante. (YOO *et al.*, 2015).

A ação dos mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6 e IL-1, sobre as células endoteliais, além de ativar a coagulação, leva a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, causando hipovolemia e hipotensão. (VAN DER POLL *et al.*, 2017).

A figura 3 mostra os principais fatores desencadeantes da hipercoagulabilidade na sepse.

Figura 3 - Inflamação



Fonte: Retirado de Simmons e Pittet (2015)

O estado de hipercoagulabilidade pode gerar trombos na microcirculação que quando associados a vasodilatação decorrente da inflamação, levam a redução da oferta tecidual de oxigênio e hipoxemia citopática pelas mitocôndrias, com aumento do metabolismo anaeróbico e hiperlactatemia. Como resultado, temos hipotensão, choque séptico e morte (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2015, p. 20 -50).

2.3 Coagulação Intravascular Disseminada

O termo CIVD foi descrito pela primeira vez 1951 (FUNK; PARRILLO; KUMAR, 2009). A CIVD foi primeiramente observada por M. Dupuy, em 1834, quando injetou tecido cerebral em animais, resultando em coágulos difusos aparentes nos vasos. Em 1961 Lasch et al. apresentou o conceito do consumo de fatores de coagulação levando à hemorragia na CIVD.

A definição mais recente de CIVD é de 2001 pela Sociedade Internacional de Trombose e Homeostasia, que a descreve como uma síndrome adquirida caracterizada por ativação

intravascular da coagulação sem localização específica e de diferentes causas. (TAYLOR *et al.*, 2001).

A CIVD foi inicialmente estudada em pacientes ginecológicos, neoplasias, e posteriormente, em infecções bacterianas. (BONE, 1994; LEVI; VAN DER POLL, 2004). De acordo com a doença de base que leva a CIVD podemos classificá-la como aguda ou crônica.

A CIVD aguda ocorre no contexto de trauma e infecções. A CIVD crônica ocorre em pacientes com patologias que favorecem ao estado de hipercoagulabilidade, como neoplasias, vasculites, morte fetal intrauterina e aneurismas. (LEVI; SCHULTZ; VAN DER POLL, 2013).

A CIVD é caracterizada por ativação difusa da coagulação por lesão endotelial na microvasculatura, com anticoagulação prejudicada, acúmulo excessivo de trombina levando a depósito de fibrina intravascular, deficiência de fibrinólise, e generalizada oclusão microvascular trombótica, comprometendo o suprimento sanguíneo de células teciduais. (KOYAMA, *et al.*, 2014; CROCHEMORE *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da CIVD na sepse é semelhante à da coagulopatia séptica induzida. Por isso, caso o processo inflamatório da sepse não seja contido, a perpetuação do estado pró-coagulante intenso, resultante do excesso de trombina, pode ultrapassar os mecanismos anticoagulantes, permitindo livremente a formação de trombos pela circulação e hemorragia, caracterizando a CIVD. (LEVI; VAN DER POLL, 2015; BENEDIKTSSON; FRIGYESI; KANDER, 2017).

Segundo Boral B. M, Williams e Boral L. I (2016), o excesso de trombina é o grande causador do estado de hipercoagulabilidade na CIVD. A trombina tem como principais ações:

- Converte fibrinogênio em fibrina
- Ativa os fatores V, VIII e XI, estimulando a formação de trombina
- Ativa fator XIII, que induz a formação de fibrina. Induz a agregação plaquetária, iniciando a cascata de coagulação para gerar mais trombina.

Os coágulos de fibrina são degradados pela plasmina gerando os produtos de degradação da fibrina (PDFs), como por exemplo o D-dímero. Na CIVD os PDFs inibem a polimerização da fibrina, assim como, a agregação plaquetária interferindo no receptor do fibrinogênio. Dessa forma, a alta atividade dos PDFs somado ao consumo de plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação, geram hemorragias. (OLSON, 2015).

Assim como na coagulopatia séptica induzida, na CIVD há consumo de plaquetas, deficiência na PC e AT, e aumento do PAI-1. (IBA; THACHIL, 2017).

Clinicamente, o paciente com CIVD pode apresentar manifestações tromboembólicas, como púrpuras, embolias e/ou sangramentos. A hemorragia é um sintoma comum, e pode levar ao choque. (LEVI; VAN DER POLL, 2017).

Delabranche *et al.* (2017) sugere como sinal específico do diagnóstico a “púrpura retiforme”, que é uma púrpura líquida. Diferentemente do livedo clássico, em que as malhas são eritematosas, na púrpura retiforme as malhas são purpúricas. A ausência de sangramento ao perfurar (3-4 mm) a área é uma boa indicação de microangiopatia trombótica.

Crochemore *et al.* (2017) ainda afirma que o quadro clínico é inespecífico, sendo o diagnóstico baseado em testes laboratoriais e clínicos inespecíficos; Delabranche *et al.* (2017) corroborando com tal análise, complementa a clínica destes pacientes afirmando que a injúria renal aguda (IRA) está presente em cerca de metade dos pacientes e, que o exame físico nestes pacientes deve ter o seu foco no rastreio de púrpuras e gangrenas simétricas que sugiram isquemias dos membros. “A associação entre IRA e trombocitopenia podem ser sintomas da microangiopatia trombótica”. (DELABRANCHE *et al.*, 2017).

O estado de hipercoagulabilidade forma trombos de fibrina nas arteríolas e capilares, podendo levar a hipóxia tecidual. O sangue circulante nos microvasos comprometidos fragmentam hemácias, formando esquizócitos, resultando em anemia hemolítica microangiopática. A hemoglobina livre liberada neste contexto aumenta o estado de hipercoagulabilidade por combinação com óxido nítrico, levando a depleção do mesmo. A

depleção do óxido nítrico vascular gera vasoespasmo e ainda mais ativação plaquetária. (BORAL, B. M; WILLIAMS; BORAL L. I, 2016).

2.4 Marcadores clássicos usados no diagnóstico de CIVD e coagulopatias

A coagulação é laboratorialmente avaliada por testes tradicionais da coagulação, compostos por: plaquetometria, tempo de protrombina (PT), índice normalizado internacional (INR), tempo de trombina, tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa), dosagem de fibrinogênio e D-dímero. (BENEDIKTISSEON; FRIGYESI; KANDER, 2017).

Atualmente existem três escores de diagnóstico para CIVD, aceitos pela comunidade científica: o escore do Ministério de Saúde e Bem-Estar Japonês (JMHW), da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) e da Associação Japonesa de Medicina Aguda (JAAM). (IBA *et al.*, 2017a).

O primeiro critério diagnóstico de CIVD foi lançado em 1979 pelo Ministério de Saúde e Bem-Estar Japonês (JMHLW), composto pelos testes tradicionais de coagulação e sintomas clínicos dos pacientes. (WADA; MATSHUMOTO; HATADA, 2012).

Em 2001, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), lançou o critério para diagnóstico de CIVD mantendo os testes de coagulação sem levar em consideração a apresentação clínica da doença. De acordo com o escore ISTH a CIVD foi dividida em: CIVD evidente quando ≥ 5 pontos, CIVD não evidente quando 1-4 pontos e não-CIVD se não pontuar (Quadro 2).

Quadro 2 – ISTH – score para CIVD

Escore para CIVD, segundo ISTH:	
Plaquetometria	▪ 50 000 – 100 000 / μL – 1 ponto ▪ < 50 000 / μL – 2 pontos
PT / PTTa	▪ Prolongamento de PT 3 a 6 seg – 1 ponto > 6 seg – 2 pontos
Fibrinogênio	▪ < 100 mg / dL – 1 ponto
D-dímero	▪ 0,5 – 1,0 – 1 ponto ▪ 1,0 – 2,0 – 2 pontos ▪ $\geq 2,0$ ($\mu\text{g/mL}$) – 3 pontos
Total	CIVD evidente se ≥ 5 pontos

Fonte: adaptado Lee; Song, J.W.; Song, K.S (2007)

Com o avanço do entendimento da fisiopatologia da síndrome, o escore ISTH foi modificado, excluindo a dosagem do fibrinogênio, e diagnosticando a CIVD com pontuação ≥ 4 . (DING *et al.*, 2018).

Apesar desse critério estar associado com disfunção orgânica e ser amplamente utilizado no diagnóstico da coagulopatia séptica, nele há limitações para o diagnóstico da CIVD nas fases iniciais da sepse. (KOYAMA *et al.*, 2014).

Em 2005, foi criado o escore JAAM, incluindo a SIRS no diagnóstico, mostrando alta sensibilidade para diagnóstico de CIVD na sepse.

Em 2017, um novo escore chamado de Sepse Induzindo Coagulação (SIC) foi proposto por Iba *et al.* (2017b) de acordo com o estudo Sepse 3.0. utilizando o escore de SOFA para identificar disfunção orgânica. Foi evidenciado maior preditor de mortalidade nos pacientes incluídos no SIC do que no critério de JAAM, indicando um possível método para identificar pacientes candidatos a terapia de anticoagulação.

Ding *et al.* (2018) comparou os critérios JMHW, ISTH, ISTH modificado, JAAM e SIC, com objetivo de avaliar a especificidade e sensibilidade e prognóstico dos critérios (Figura 4).

Como resultado, SIC se mostrou mais sensível, porém menos específico. E ao contrário do que relatado por Iba *et al.* (2017b) SIC teve baixo preditor de mortalidade.

Figura 4 - Comparação dos critérios diagnósticos de CIVD/coagulopatia

	JMHW	ISTH	Modified ISTH	JAAM	SIC
Underlying disease	1 p	0 p (essential)	0 p (essential)	0 p (essential)	0 p
Clinical symptoms	Bleeding: 1 p Organ failure: 1 p	0 p 0 p	0 p 0 p	SIRS score ≥ 3 : 1 p 0 p	0 p Four items SOFA ^a 1: 1 p ≥ 2 : 2 p ≥ 3 : 3 p
Platelet count ($\times 10^9/l$)	$50 < \leq 120$: 1 p $50 < \leq 80$: 2 p ≤ 50 : 3 p	$50-100$: 1 p < 50 : 2 p	$50-100$: 1 p < 50 : 2 p	$80 < \leq 120$ or $> 30\%$ reduction/24 h: 1 p < 80 or $> 50\%$ reduction/24 h: 3 p	$100-150$: 1 p < 100 : 2 p
Fibrin-related marker	FDP ($\mu g/ml$) $10 \leq < 20$: 1 p $20 \leq < 40$: 2 p ≥ 40 : 3 p	FDP, D-dimer, SF Moderate increase: 2 p Strong increase: 3 p	FDP, D-dimer, SF Moderate increase: 2 p Strong increase: 3 p	FDP ($\mu g/ml$) $10 \leq < 25$: 1 p ≥ 25 : 3 p	None
Fibrinogen (g/l)	$1.0 < \leq 1.5$: 1 p ≤ 1.0 : 2 p	< 1.0 : 1 p	None	None	None
PT	PT ratio $1.25 \leq < 1.87$: 1 p ≥ 1.87 : 2 p None	Prolonged PT (s) 3-8: 1 p > 8 : 2 p None	Prolonged PT (s) 3-8: 1 p > 8 : 2 p None	PT ratio ≥ 1.2 : 1 p None	PT ratio 1.2-1.4: 1 p > 1.4 : 2 p None
Diagnosis of DIC	≥ 7 p	≥ 5 p	≥ 4 p	≥ 4 p	≥ 4 p (coagulopathy)

DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin degradation product; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; JMHW, Japanese Ministry of Health and Welfare; PT, prothrombin time; SF, soluble fibrin; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment. ^aFour items SOFA including respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA, renal SOFA.

Fonte: retirado de Ding *et al.* (2018)

A plaquetopenia é um preditor independente de mortalidade na UTI. A sepse é principal causa de trombocitopenia em pacientes críticos. Pacientes sépticos com queda de plaquetas podem apresentar um aumento de 2-4 vezes da taxa de mortalidade. Plaquetas < 50.000 tem o risco de desenvolver hemorragias aumentado em 4-5 vezes. (LEVI, 2016).

O PTTa avalia a via intrínseca e o PT a via extrínseca da coagulação. Importante lembrar que ambas as vias funcionam juntas e de forma dependentes, visando à formação de trombina. (CROCHEMORE *et al.*, 2015). O prolongamento do PT e do PTTa está presente em 15-30% dos pacientes sépticos. (LEVI; VAN DER POLL, 2017).

Benediktsson, Frigyesi e Kander (2017) em um estudo retrospectivo observacional, mostrou que o alargamento do PTTa e do INR na admissão de pacientes sépticos ou com choque séptico são preditores independentes de mortalidade.

Entretanto, segundo Crochemore *et al.* (2016) os testes convencionais da coagulação avaliam a geração da trombina a partir de fatores pró-coagulantes, sendo assim, são incapazes de demonstrar o equilíbrio hemostático entre fatores ativadores e inibidores da coagulação. Além disso, PTTa e PT são fracos preditores de sangramento em pacientes críticos, e não devem ser usados para identificar precocemente hipercoagulabilidade e hiperfibrinólise, avaliando apenas 5% da geração de trombina.

Andersen *et al.* (2014) afirma que as análises dos testes convencionais da coagulação, refletem o início da formação do coágulo e predizem hemorragia. Por outro lado, tais testes não refletem a propagação ou a estabilização do coágulo, assim, anormalidades nos resultados não representam fidedignamente deficiências clinicamente importantes dos fatores de coagulação, o que pode levar a transfusões inapropriadas.

Outra limitação do PT e PTTa é a não inclusão da ação das plaquetas na formação do trombo. Além disso, não refletem a coagulação *in vivo* e não fornecem dados qualitativos e funcionais da homeostasia. (ANDERSEN *et al.*, 2014).

A hipofibrinogenemia é muito bem descrita na coagulação traumática, entretanto, na sepse o nível de fibrinogênio pode ser alto nos primeiros dias da doença. (KOAMI *et al.*, 2016). Moore *et al.* (2016), mostrou que o aumento do fibrinogênio pode ser usado como preditor de risco de sepse.

Em contrapartida, pacientes sépticos também podem apresentar fibrinogênio baixo. Isso ocorre devido ao intenso estado de hipercoagulabilidade, levando a coagulopatia de consumo (DING *et al.*, 2018).

Ding *et al.* (2018) mostrou que o nível de fibrinogênio no plasma não apresentou impacto na mortalidade em pacientes sépticos.

O D- dímero é um produto específico de degradação da fibrina produzido quando há fibrinólise. Muitas condições clínicas aumentam o D-dímero, como, trauma, cirurgia, trombozes, inflamação e CIVD. (OLSON, 2015). Por ser muito sensível, porém pouco

específico, D- dímero pode ser usado como valor preditivo negativo para CIVD. (BORAL, B. M; WILLIAMS; BORAL L. I, 2016).

2.5 Novos fatores preditores de coagulopatia ou CIVD

Segundo Crochemore *et al.* (2017), além do alongamento do PT e PTTa e aumento do D-dímero, também são achados na CIVD, a baixa de proteína C e antitrombina. Boral, B. M, Williams e Boral. L I, (2016), sugere o uso da PC e AT associados aos testes tradicionais para diagnóstico, bem como marcadores da atividade fibrinolítica e moleculares de CIVD. (Quadro 3).

Quadro 3- Achados laboratoriais de marcadores de atividade fibrinolítica e moleculares na CIVD

Achados laboratoriais de marcadores de atividade fibrinolítica e moleculares na CIVD:	
TESTES	RESULTADOS
Antitrombina	Diminuído - consumido
Proteína C	Diminuído - consumido
Proteína S	Diminuído - consumido
Trombomodulina endotelial	Diminuído por elastase de neutrófilos e por citocinas pró inflamatórias
TPA - Trauma	CIVD precoce – Aumentado CIVD tardia – Diminuído
PAI – 1 - Trauma	CIVD precoce – Baixos níveis CIVD tardia – Elevado

Fonte: adaptado de Boral, B. M; Williams; Boral L. I, (2016).

Koyama *et al.* (2014), estudou os testes convencionais da coagulação e outros marcadores de coagulação e fibrinólise, como preditores de CIVD na sepse. Dentre os biomarcadores, TAT, PAI-1 e PC mostraram melhor poder preditivo de CIVD. Sendo que, apenas TAT e PAI-1 no D zero de admissão foram preditores de mortalidade em 28 dias. No

D2 (segundo dia) todos os biomarcadores tiveram relação com mortalidade de 28 dias, sugerindo letalidade na persistência da coagulopatia séptica. A presença de coagulopatia e anormalidades dos biomarcadores de homeostase no primeiro dia de admissão na UTI, foram associados ao desenvolvimento de CIVD.

Hoshino *et al.* (2017) selecionou 128 pacientes sépticos através dos critérios sepsis 3.0, estudou diversos marcadores de coagulação e fibrinólise e sua correlação com mortalidade em 28 dias. Os marcadores INR, PTTa, PAI-1 e TAT, foram maiores nos pacientes não sobreviventes. Por outro lado, AT e PC foram significativamente baixos no grupo dos não sobreviventes. Sendo o PAI-1 o único marcador independente de mortalidade em 28 dias. Paciente que apresentaram altos valores de PAI-1, também tiveram altos pontos nos escores de CIVD e SOFA.

Existem vários estudos que correlacionam o PAI-1 com falência múltipla de órgãos e CIVD na sepsis, sendo amplamente aceito como um biomarcador útil preditor de gravidade dessas síndromes. (IBAS; THACHIL, 2017).

A deficiência da PC em pacientes sépticos tem evidências sólidas na literatura. Alguns trabalhos mostram que a queda na PC ocorre principalmente nas primeiras 24 horas da síndrome e está associada a falência múltipla de órgãos e morte. (CHRISTIAANS *et al.*, 2013). A queda da PC se deve, além da coagulopatia de consumo, a deficiência de trombomodulina.

Yin *et al.* (2013) apresenta a TM – trombomodulina – uma glicoproteína expressa pelo endotélio pertencente a via da Proteína C. A trombomodulina solúvel (TMs) é um marcador sensível de lesão endotelial, e suas concentrações são diretamente proporcionais à gravidade do quadro séptico. “Danos ao endotélio geram derramamento de TM endotelial, que resulta em aumento da concentração sérica de TM”. (FANG *et al.*, 2018).

Corroborando com o apresentado acima, Joahansen *et al.* (2015) em estudo observacional apresenta que altos níveis de TMs na admissão da UTI é um independente marcador de risco de mortalidade em 90 dias e marcador de iminente falência múltipla de órgãos em pacientes sépticos. Em seu estudo, compara a TM com o syndecan-1, também

biomarcador de dano endotelial que, ao contrário de TMs, não deflagrou risco de mortalidade ou grave lesão endotelial.

O syndecan-1 reflete o dano endotelial superficial, uma vez que constitui parte do glicocálice, camada superficial do lúmen endotelial, enquanto TM é uma célula endotelial transmembrana que só é liberada após rompimento completo do endotélio. (JOAHANSEN *et al.*, 2015).

O quadro 4 resume os marcadores envolvidos na sepse e/ou CIVD.

Quadro 4 - Marcadores envolvidos na sepse e CIVD

Marcadores Globais	Plaquetometria, tempo de protrombina (PT), razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, D-dímero.
Marcadores pró-trombóticos	Complexo trombina anti-trombina (TAT), cfDNA.
Marcadores de atividade anticoagulante	Proteína C (PC), antitrombina (AT).
Marcadores de atividade Fibrinolítica	Plasminogênio, inibidor da ativação de plasminogênio (PAI-1).
Marcadores de lesão endotelial	Trombomodulina, Syndecan-1, Fator tecidual (FT).

Fonte: Do autor

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar amplamente a coagulopatia induzida pela sepse e sua relação com a coagulopatia intravascular disseminada, buscando os fatores preditores existentes na literatura dessa patologia letal e subdiagnosticada, a fim de instituir o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

3.2 Específicos

- Pesquisar na literatura os fatores preditores do desenvolvimento de coagulopatia e CIVD em pacientes sépticos.
- Estudar a relação da coagulopatia séptica induzida e CIVD.

4 MATERIAIS E METÓDOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão não sistemática da literatura de publicações em periódicos.

4.2 Operacionalização da coleta de dados

Realizada pesquisa bibliográfica em fontes de buscas constituídas pelos recursos eletrônicos das seguintes bases de dados: Health Information from the National Library of Medicine (Medline) e na biblioteca eletrônica Scientific Eletronic Library On-line (SciELO). Filtradas publicações entre o período de 2013 a 2018, a coleta dos dados aconteceu no decorrer dos meses de fevereiro e março de 2019.

Os descritores utilizados foram: Sepse / Sepsis / Coagulação intravascular disseminada / Disseminated Intravascular Coagulation / Coagulação na sepse / Coagulopathy in sepsis/ Sepsis-induced coagulopathy/ Biomarcadores na sepse/ Sepsis biomarkers.

Depois de identificados os artigos, estes foram analisados e os que atenderem aos objetivos do estudo, no idioma português e inglês, incluídos no roteiro para registro.

4.3 Tratamento dos dados e apresentação dos resultados

Após a identificação dos artigos, nas fontes de busca mencionadas, foi avaliado os títulos e resumos, de modo a selecioná-los. Elencados os artigos que fazem parte deste estudo, estes são registrados em ficha própria contendo dados do periódico, base de dados, idioma, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões.

5 DISCUSSÃO

A sepse é uma síndrome de alta letalidade e prevalência em todo o mundo. Dentre as disfunções orgânicas na sepse, a presença de coagulopatia denota um pior prognóstico. Já foi comprovado a evolução da coagulopatia séptica para CIVD, sendo esta, de elevada morbimortalidade, independente de sua etiologia infecciosa ou não-infecciosa.

O diagnóstico de coagulopatia séptica pode ser útil para identificar precocemente pacientes com alto risco de desenvolver CIVD. No entanto, os métodos de diagnóstico existentes são limitados, devido principalmente pela baixa especificidade dos escores atuais.

No Brasil, a dificuldade do diagnóstico é agravado pela escassez de investimento nos serviços de saúde pública, a começar pela precariedade do acesso médico aos exames laboratoriais e pelo desconhecimento dos profissionais sobre os sinais clínicos da doença. Isso contribui para fato da CIVD na sepse ser subdiagnosticada nos setores de emergência e UTIs dos hospitais brasileiros.

Na prática, pacientes sépticos com deterioração clínica, aumento da pontuação do SOFA, incluindo achados laboratoriais de coagulopatia, somados ao exame físico sugestivo de hemorragia e/ou fenômenos trombóticos, podem levar ao diagnóstico presuntivo da CIVD. Dessa forma, na maioria das vezes o diagnóstico é tardio.

Idealmente, um bom critério diagnóstico deve ser composto de fatores acurados e preditores de mortalidade de CIVD na sepse. Além disso, é fundamental que tais fatores sejam de simples mensuração no plasma, para terem aplicabilidade ainda que nos setores de emergência.

Classicamente o diagnóstico de CIVD inclui os marcadores tradicionais de coagulação, como, contagem de plaquetas, PT, PTTa, fibrinogênio e D-dímero. Tais testes, têm baixa especificidade para doenças infecciosas, embora sejam de fácil acesso na maioria dos hospitais brasileiros e amplamente usados para diagnóstico de coagulopatia séptica/ CIVD.

A contagem de plaquetas é um dos principais marcadores utilizados e sua importância é indiscutível, visto que, a plaquetopenia é um preditor independente de mortalidade na UTI e pode ser o primeiro sinal de coagulopatia. Já o PT e PTTa também possuem a vantagem de serem testes rápidos e simples, mas são medidas indiretas da formação de trombina e não analisam os fatores de equilíbrio entre coagulação e fibrinólise.

Além dessas limitações, as plaquetas, PT e PTTa podem estar normais na admissão hospitalar de pacientes sépticos que evoluem para CIVD. Entretanto, quando há plaquetopenia associada ao alargamento do PT e PTTa, tem-se um pior prognóstico. Caso estes distúrbios persistam, aumenta-se o risco de evolução para CIVD.

Com isso, podemos assumir que a plaquetometria, o PT e PTTa não devem ser usados isoladamente, mas sim em conjunto e de forma sequencial, podendo ser útil para o rastreio de pacientes com coagulopatia séptica e prever a CIVD.

Em relação ao fibrinogênio, o estímulo inflamatório pode levar a hiperfibrinogenia, e posteriormente, à hipofibrinogenia por coagulopatia de consumo. Assim, a contagem do fibrinogênio pode ser interessante para avaliar o estado de hipercoagulabilidade do paciente, favorecendo a eventos trombóticos, ou a hipofibrinogenia por consumo, levando a fenômenos hemorrágicos.

Diante disto, o fibrinogênio pode não ser um bom marcador preditor de CIVD na sepse, apesar da hipofibrinogenia ser um marcador de pior prognóstico bem documentado na literatura.

O D-dímero está obrigatoriamente aumentado em qualquer condição que curse com fibrinólise, tal como, no contexto de inflamação. Portanto, sua aplicabilidade clínica em pacientes sépticos com CIVD é baixa, por ter apenas valor preditivo negativo ao diagnóstico.

Todos os escores existentes para o diagnóstico de CIVD, avaliam os mesmos testes tradicionais de coagulação, diferindo apenas dos valores de corte e avaliação clínica do

paciente. Dessa forma, a sensibilidade dos escores é prejudicada, principalmente em pacientes que inicialmente cursam sem alterações no coagulograma.

O escore ISTH tem maior grau de recomendação, mesmo que modificado ao longo dos anos e é inespecífico para sepse, sendo constituído basicamente pelos testes tradicionais de coagulação.

O escore JAAM foi o primeiro a apresentar alta sensibilidade para diagnóstico de coagulopatia séptica/CIVD utilizando a SIRS, com melhor valor prognóstico quando comparado com o escore ISTH. Entretanto, se mostrou pouco específico e sem grandes alteração na taxa de mortalidade.

Mais recentemente foi desenvolvido o escore SIC com o propósito de aumentar a especificidade do diagnóstico CIVD na sepse, visto que, utiliza os critérios do SOFA de acordo com a sepse 3.0 associados à contagem de plaquetas, PT, PTTa. Segundo Iba *et al.* (2017a), o escore SIC mostrou ser um bom preditor de mortalidade de 28 dias, porém, assim como o JAAM, teve alta sensibilidade e baixa especificidade para coagulopatia séptica. Com probabilidade de se tornar uma boa ferramenta após estudos comprobatórios de sua evidência.

Estudos, como Ding *et al.* (2018) e Iba *et al.* (2017a, 2017b), compararam os escores diagnósticos de CIVD existentes quanto a especificidade, sensibilidade e prognóstico de pacientes sépticos. Tanto o ISTH quanto o SIC foram associados a pior prognóstico e foram fatores independentes de mortalidade na UTI de pacientes com sepse. Entretanto, o escore SIC mostrou ser mais sensível para o diagnóstico de coagulopatia séptica induzida/CIVD.

Portanto, não há consenso entre os autores sobre qual dos escores é melhor preditor de mortalidade e tão pouco o mais específico para o diagnóstico de CIVD na sepse, o que elucida a necessidade de estudos para elaboração de recomendações mais sólidas e evidência.

Para resolver esse impasse e sair da zona de conforto dos testes tradicionais de coagulação, é preciso estudar outros biomarcadores em busca de um novo escore diagnóstico.

Na literatura, existem diversos marcadores de disfunção endotelial, fibrinólise, atividade pró-trombótica, relacionados a pacientes sépticos, porém neste trabalho são mencionados apenas os fatores relacionados a CIVD na sepse e que apresentem reprodutibilidade na prática clínica.

Pensando dessa forma, alguns estudos propõem que, além do coagulograma, e da análise sequencial do SOFA, pode ser feita a avaliação da atividade fibrinolítica através da dosagem de PC e AT, PAI-1, TMs e TAT. Tais fatores, podem ser dosados no plasma, embora não estejam incluídos nos critérios de diagnóstico existentes para CIVD.

A queda da AT ocorre independentemente do PT em pacientes sépticos. Além disso, a medida que o quadro clínico da CIVD se torna evidente os níveis de AT caem. Dessa forma, a AT pode ser um fator preditivo para o diagnóstico de CIVD na sepse.

Outro fator interessante é TMs, pois quando em altas concentrações no plasma indica lesão endotelial. Estudos mostram que TMs na admissão da UTI é um marcador de disfunção orgânica na sepse (YIN *et al.*, 2013; FANG *et al.*, 2018; JOHANSEN *et al.*, 2015). De fato, a TMs só está presente no plasma quando a TM está em queda devido ao processo inflamatório da sepse, podendo ser um bom marcador de coagulopatia séptica.

Alguns trabalhos estudaram a combinação de fatores de coagulação e fibrinólise. Koyma *et al.* (2014), Hoshino *et al.* (2017) e Ibas e Thachil (2017), mostraram que a associação de PC, TAT e PAI-1 foram significativamente sensíveis para diagnóstico de CIVD e que a persistência de elevados níveis de TAT e PAI-1 sugere a evolução da coagulopatia induzida pela sepse para um quadro de CIVD.

Um dado relevante foi a relação de alguns desses fatores com a mortalidade. Dentre todos os marcadores, TAT e PAI-1 foram relacionados à mortalidade em 28 dias nos pacientes com CIVD, sendo PAI-1 também relacionada a mal prognóstico. (HOSHINO *et al.*, 2017).

Diante disso, é ingênuo pensar que exista apenas um marcador padrão ouro para o diagnóstico de coagulopatia séptica que prediga a CIVD. Talvez o caminho para um novo

escore, com maior acurácia, seja a associação de diversos biomarcadores de coagulação e não apenas buscar superioridade individual de cada um, em estudos de relevância estatística e rigor metodológico.

Com isso, se faz necessário mais estudos e metanálises sobre os testes tradicionais da coagulação associados ao SOFA e dosagem de PC, AT, sTM, TAT e PA-1 para a criação de um novo escore. Em paralelo, é preciso definir valores referenciais de cada marcador aqui citado, a fim de manter um padrão internacional de corte.

Há muitas questões ainda a serem esclarecidas sobre o uso desses novos biomarcadores. É importante saber em que momento no curso da doença esses fatores podem estar aumentados ou diminuídos no plasma; quando solicitá-los; como interpretá-los junto com os testes tradicionais de coagulação; e quais podem ser usados para prever CIVD.

Por fim, é preciso estudar os novos biomarcadores sem viés, com precisão, validade e reprodutibilidade, que culminem em um escore válido de diagnóstico precoce de CIVD na sepse, em prol da redução de altos índices de mortalidade, condução de uma terapêutica eficaz e cuidados intensivos assertivos aos pacientes.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que embora existam inúmeros biomarcadores e testes capazes de avaliar a homeostasia, a coagulação e a inflamação, não há um escore diagnóstico específico de CIVD na sepse.

Os testes de coagulação utilizados nos escores de diagnóstico de CIVD são sensíveis, porém pouco específicos para doenças infecciosas.

Alguns marcadores facilmente dosados no plasma podem ser usados na avaliação da progressão da coagulopatia séptica induzida para CIVD. Estes marcadores poderiam, portanto, estar associados aos testes de coagulação tradicional no intuito de prever a disfunção séptica, minimizá-la e, conseqüentemente, atenuar sua mortalidade.

É fundamental que pacientes sépticos recebam cuidados amplos e intensivos logo na admissão, para efetivo seguimento, a fim de monitorizar aqueles que evoluam e persistam com coagulopatia. Logo, é necessário o conhecimento da correta monitorização da coagulação e possíveis preditores de CIVD na sepse para realização de diagnóstico precoce e diminuição da morbimortalidade.

Portando, são necessários mais estudos e metanálises que propiciem um escore diagnóstico de CIVD na sepse incluindo fatores de coagulação/fibrinólise que predizem a coagulopatia séptica, visto que este quadro é, independentemente, de grande letalidade.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSEN, M.G. *et al.* Thromboelastometry as a supplementary tool for evaluation of hemostasis in severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014, 58(5):525-33.
2. ANGUS, D.C.; VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013.369(9):840-851.
3. BENEDIKTSSON, S.; FRIGYESI, A.; KANDER, T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017, 61(7):790-796.
4. BONE, R.C. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med.* 1994, 154(1):26-34.
5. BORAL, B.M.; WILLIAMS, D.J.; BORAL L.I. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016, 146(6):670-680.
6. CARNEIRO, A.H., POVOA P., GOMES, J.A. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev. bras. ter. Intensive* [online]. 2017, 29(1):4-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2017000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 maio 2019.
7. CHANG, J.C. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018, 29(3):330-337.
8. CHRISTIAANS, S.C. *et al.* Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013, 305: L455–L466.

9. CROCHEMORE, T. *et al.* Thromboelastometry-guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015, 9:202.
10. CROCHEMORE, T. *et al.* A nova era da tromboelastometria. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2017, 15(3): 380-385. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000300380&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 maio 2019. ELA CITA 16
11. CROCHEMORE, T. *et al.* Thromboelastometry-guided blood transfusion in septic shock complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report. *Clin Case Rep.* 2017, 31;5(5):701-706.
12. CROCHEMORE, T. *et al.* Compensatory effect of fibrinogen in a patient with bone marrow aplasia, septic shock, and severe thrombocytopenia guided by thromboelastometry: a case report. *Rev Bras Ter Intensiva* [online]. 2018, 30(3):394-397.
13. DELABRANCHE, X. *et al.* Evidence of Netosis in Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Shock.* 2017, 47(3):313-317.
14. DING, R. *et al.* Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018, 29(6):551-558.
15. FANG, Y. *et al.* The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res.* 2018, 171:149-154.
16. FUNK, D.J.; PARRILLO, J.E.; KUMAR A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009, 25(1):83-101.

17. GANDO, S. *et al.* Role of fibrinolysis in sepsis. *Seminars in Thrombosis Hemostasis*. 2013, 39(4):392-399.
18. GEROULANOS, S.; DOUKA, E.T. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006, 32(12):2077.
19. GÜL, F. *et al.* Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017, 45(3): 129–138.
20. HOSHINO, K. *et al.* Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. *J Intensive Care*. 2017, 5:42.
21. IBA, T. *et al.* New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017a; 7(9): e017046.
22. IBA, T. *et al.* A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017b, 24(3):439-445.
23. IBA, T.; THACHIL, J. Clinical significance of measuring plasminogen activator inhibitor-1 in sepsis. *J intensive care*. 2017, 5:56.
24. IBA, T. *et al.* Prediction of Early Death in Patients With Sepsis-Associated Coagulation Disorder Treated With Antithrombin Supplementation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018a, 24(9S) 145S-149S.
25. IBA, T. *et al.* Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med*. 2018b, 1-7.

26. INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS). Sepsis: Um problema de saúde pública. 1ª ed. Brasília: CFM, 2015. 90p
27. JOHANSEN, E.M. *et al.* Profound Endothelial Damage Predicts Impending Organ Failure and Death in Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015, 41:16–25.
28. KOAMI, H. *et al.* The thromboelastometric discrepancy between septic and trauma induced disseminated intravascular coagulation diagnosed by the scoring system from the Japanese association for acute medicine. *Medicine.* 2016, 95(31):e4514.
29. KOYAMA, K. *et al.* Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014, 8(1):R13.
30. KUROSAWA, S.; STEARNS-KUROSAWA, D.J. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care.* 2014, 2(1):65.
31. LASCH, H.G. *et al.* Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy (“Verbrauchskoagulopathie”). *American Journal of Cardiology,* 20(3): 381-391.
32. LEE, J.H.; SONG, J.W.; SONG, K.S. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation: a comparative study using criteria from the International Society versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis. *Yonsei Med J.* 2007, 48(4): 595–600.
33. LEVI, M.; 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):41-49.
34. LEVI, M.; SCHULTZ, M.; VAN DER POLL, T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2013, 39(5):559-566.

35. LEVI M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2014, 36(3):228-236.
36. LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015, 41(1):9-15.
37. LEVI, M. Platelets in Critical Illness. *Semin Thromb Hemost*. 2016, 42(3):252-257.
38. LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017, 149:38-44.
39. LEVI, M.; SCHULTZ, M.J. What do sepsis-induced coagulation test result abnormalities mean to intensivists? *Intensive Care Med*. 2017, 43: 581-583.
40. MACHADO, F.R. *et al*. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017, 7(11):1180-1189.
41. MOORE, J.X. *et al*. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort. *J Thromb Haemost*. 2016, 14(11):2169-2176.
42. OLSON, J.D. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem*. 2015, 69:1-46.
43. SALOMÃO, R. *et al*. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* [online]. 2019, 52(4): e8595. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20198595>. Acessado em 18 maio 2019.
44. SIMMONS, J.; PITTET, J.F. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015, 28(2):227-36.

45. SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, 315(8):801-810.
46. TAYLOR, F.B. *et al.* Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001, 86(5):1327-1330.
47. VAN DER POOL, T. *et al.* The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017, 17(7):407-420.
48. VOJACEK, J.F. Should We Replace the Terms Intrinsic and Extrinsic Coagulation Pathways With Tissue Factor Pathway? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017, 23(8):922-927.
49. WADA, H.; MATSUMOTO T.; HATADA T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev. Hematol.* 2012, 5(6): 643-652.
50. WILHELMS, S.B. *et al.* Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med.* 2010, 38(6):1442-1449.
51. YIN, Q. *et al.* The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department. *Thromb Res.* 2013, 132(4):471-476.
52. YOO, J.W. *et al.* Clinical significance of circulating endothelial cells in patients with severe sepsis or septic shock. *Infect Dis.* 2015, 47(6):393-398.
53. ZOOP D. Sepsis e choque séptico na emergência. *Revista Qualidade HC.* (online) 2017. Disponível em: <http://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/Pesquisa.aspx>