

Francisco Ricardo Marques Lobo

Perfil diagnóstico e prognóstico de marcadores da coagulação intravascular disseminada em pacientes graves internados em Unidade de Terapia Intensiva.

São José do Rio Preto

2007

Francisco Ricardo Marques Lobo

Perfil diagnóstico e prognóstico de marcadores da coagulação intravascular disseminada em pacientes graves internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto
2007

Lobo, Francisco Ricardo Marques Lobo

Perfil prognóstico e diagnóstico de marcadores da Coagulação Intravascular Disseminada em pacientes graves internados em Unidade de Terapia Intensiva / Francisco Ricardo Marques Lobo. São José do Rio Preto.
50p.; 29 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade Medicina São José do Rio Preto.
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Coagulação Intravascular Disseminada; 2. Marcadores biológicos
3. antitrombinas.

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
1. Introdução.....	01
2. Casuística e Método.....	15
2.1. Casuística.....	16
2.2. Método.....	18
2.3. Análise Estatística.....	19
3. Resultados.....	20
4. Discussão.....	24
5. Conclusões.....	35
6. Referências Bibliográficas.....	37

**À minha esposa, Suzana M. Ajeje Lobo,
minha maior inspiração e maior fonte de amor.**

**Aos meus filhos, Ricardo, Natália e Marina,
motivos de vida.**

**Aos meus pais, Fiel e Maria,
que me deram luz e esperança.**

Agradecimentos

- ✓ Aos pacientes que muito contribuíram com sua condição para a realização desse trabalho.
- ✓ Ao Prof. Dr. Olivier Pradier pela paciência, apoio e participação ativa, sem o que, este estudo não seria possível.
- ✓ Ao Prof. Dr. Jean-Louis Vincent, meu agradecimento especial pelo apoio e exemplo de entusiasmo pela ciência.
- ✓ Também em especial, o meu agradecimento ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, sob cuja orientação trilhei com segurança os caminhos da elaboração da pesquisa, sempre com otimismo e incentivo, além da amizade crescente.
- ✓ Ao Programa de Pós-Graduação da FAMERP e em especial ao diretor Dr. Domingo Marcolino Braille, pela oportunidade de amadurecimento científico obtido ao longo do curso.
- ✓ Aos funcionários dos setores de Biblioteca, Pós-Graduação e Disciplina de Anestesiologia, os meus agradecimentos pelas atividades realizadas de apoio.
- ✓ Às minhas irmãs, Alice e Maria Augusta, que sempre foram o porto seguro onde pude me apoiar.

"Saber é ver em nós mesmos." - *Joseph Joubert*

Lista de figuras

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico da CIVD.....7

Lista de Tabelas

Tabela 1. Doenças basais associadas com CIVD.....	4
Tabela 2. Escore para diagnóstico de CIVD (critério ISTH).....	17
Tabela 3. Dados demográficos de acordo com o diagnóstico.....	21
Tabela 4. Variação dos marcadores da coagulação nos 3 primeiros dias de internação. Comparação entre pacientes sem CIVD com CIVD.....	23

Lista de Abreviaturas

ACCP	- American College of Chest Physicians
ADP	- Difosfato de adenosina
APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AT	- Antitrombina
bpm	- Batimentos por minuto
CEC	- Circulação extracorpórea
CIVD	- Coagulação intravascular disseminada
EDTA	- Ácido etilenodiaminotetracético
F1+2	- Fragmento protrombina 1+2
FMO	- Falência de múltiplos órgãos
FNT- α	- Fator de necrose tumoral – alfa
FpA	- Fibrinopeptídeo A
FS	- Fibrina solúvel
FT	- Fator tecidual
FV	- Fator V
GPHS	- Glicosamino glucano heparan sulfato
HELLP	- Hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia
IC	- Índice cardíaco
IL-1	- Interleucina 1
IL-6	- Interleucina 6
INR	- International Normalized Ratio
ISTH	- International Society of Thrombosis and Hemostasis
mmHg	- Milímetros de mercúrio
mpm	- Movimentos por minuto
PAI-1	- Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
PAP	- Plasmina-antiplasmina
PC	- Proteína C
PDF	- Produtos de degradação da fibrina

Lista de Abreviaturas

Pgl ₂	- Prostaglandina I ₂
POAP	- Pressão de oclusão da artéria pulmonar
PS	- Proteína S
SARA	- Síndrome da angústia respiratória do adulto
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	- Sequential organ failure assessment
TAT	- Trombina-antitrombina
TFPI	- Inibidor da via do fator tecidual
TP	- Tempo de protrombina
TVP	- Trombose venosa profunda
TTPa	- Tempo de tromboplastina ativado
UTI	- Unidade de terapia intensiva

A Coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome causada por ativação sistêmica da coagulação e freqüentemente associada com diversas doenças como sepse, trauma, choque, câncer e anormalidades imunológicas e vasculares. A sepse é a principal condição clínica associada à CIVD. Em alguns casos, a evolução clínica é muito rápida e grave e o tratamento precoce determina melhor evolução. Com o uso do escore para diagnóstico de CIVD proposto pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia avaliamos a freqüência de ocorrências de CIVD em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva. As concentrações séricas dos marcadores da coagulação e fibrinólise nas primeiras 72 horas da internação e o papel desses marcadores como preditores precoces do desenvolvimento de CIVD foram avaliados retrospectivamente. Cinquenta pacientes (clínicos e cirúrgicos) apresentando sepse, choque e politrauma foram incluídos no estudo. Dos 50 pacientes avaliados, 10 pacientes (20%) desenvolveram CIVD durante as primeiras 48 horas de internação na UTI. A análise por regressão logística mostrou que o nível diminuído de antitrombina ($p=0,0355$) na admissão é preditivo do desenvolvimento de CIVD. Esse resultado pode ter implicação relevante na evolução clínica, pois a intervenção precoce poderá mudar o prognóstico da CIVD.

Palavras-Chave: 1. Coagulação Intravascular Disseminada; 2. Marcadores Biológicos; 3. Antitrombinas

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome caused by systemic activation of clotting factors and it is frequently associated with several diseases such as sepsis, trauma, shock, cancer, and immune and vascular disorders. Sepsis is the main clinical condition associated to DIC. In some cases, the clinical outcome is very fast and severe, and an early management establishes a better outcome. Using a score suggested by the International Society of Thrombosis and Haemostasis to perform a DIC diagnosis, we were able to evaluate the frequency of its occurrence in patients admitted to the intensive care unit. The serum concentrations of coagulation and fibrinolysis markers within the first 72 hours of admission and the role of these markers as early predictors in the development of DIC were retrospectively estimated. Fifty clinical and surgical patients presenting sepsis, shock, and multiple traumas were included in the study. Of the 50 patients examined, 10 (20%) developed DIC within the first 48 hours of ICU admission. The logistic regression analysis showed that the decreased antithrombin level ($p = 0.0355$) on admission are predictive of DIC development. This result may have a relevant involvement in clinical outcome because the early intervention can change the DIC prognosis.

Key-Words: 1. Disseminated intravascular coagulation; 2. biological markers;
3. Antithrombins

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As primeiras observações clínicas e patológicas sobre coagulação intravascular disseminada (CIVD) são do século XIX. Dupuy *et al.*, apud Taylor, em 1834, descreveram os efeitos da injeção intravenosa de material do cérebro em animais¹. Os animais morriam quase imediatamente e na autópsia apresentavam grandes quantidades de coágulos na circulação, provavelmente, por ativação sistêmica da coagulação.

No século XX, uma descrição mais precisa da CIVD e de sua patogênese foi realizada quando foram obtidos maiores conhecimentos sobre o mecanismo da coagulação sangüínea, e melhores testes laboratoriais tornaram-se disponíveis.

Em 1951, Schneider notou diminuição do fibrinogênio plasmático e presença de embolismo por fibrina em uma paciente com descolamento prematuro de placenta². Ratnoff *et al.* descreveram em detalhes anormalidades da coagulação em uma mulher com placenta prévia e grave sangramento³. Seegers *et al.* relataram trombose microangiopática na microvasculatura de uma mulher que apresentou embolia por líquido amniótico durante parto⁴. Na metade do século XX, associou-se CIVD à presença de sepse e falência orgânica. Estudos clínicos e experimentais ofereceram evidências de que a CIVD causa trombose microvascular sistêmica, levando à falência de múltiplos órgãos (FMO). Além disso, uma contínua e intensa ativação da coagulação resulta em depleção dos fatores da coagulação e das plaquetas, culminando em sangramento⁵⁻⁸.

CIVD é uma síndrome adquirida, secundária a uma doença basal. A síndrome é caracterizada por uma ativação sistêmica da coagulação sangüínea, com evidência laboratorial de (1) ativação pró-coagulante, (2) ativação fibrinolítica, (3) consumo dos inibidores e (4) evidência bioquímica de falência ou lesão orgânica terminal⁹. Os desencadeadores da ativação do sistema de coagulação são as citocinas pró-inflamatórias, expressadas e liberadas por células mononucleares e endoteliais¹⁰. A produção de trombina é iniciada via complexo fator VII e fator tecidual (FVII-FT), concomitante à depressão dos mecanismos inibitórios da produção de trombina como antitrombina (AT) e sistema proteína C. À seguir, há aumento na deposição de fibrina, porque há elevação plasmática do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1)^{11,12}.

A contínua ativação do sistema de coagulação leva ao consumo e à depleção das plaquetas e dos fatores da coagulação, o que induz o sangramento. Algumas vezes, podem ocorrer, simultaneamente, sangramento e alterações trombóticas e, outras vezes, podem ocorrer microtromboses com ausência de consumo dos fatores da coagulação e de sangramento. Na maioria das vezes, a primeira manifestação clínica notada é o sangramento difuso pelo consumo¹³.

A CIVD está normalmente associada com diversas doenças. De uma forma global, há duas grandes vias que causam CIVD¹⁴: a) uma resposta inflamatória com ativação da rede de citocinas e do sistema de coagulação como na sepse e no politrauma; e b) liberação ou exposição de material procoagulante na circulação como encontrado em pacientes com câncer ou obstétricos(tabela 1)

Tabela 1. Doenças basais associadas com CIVD

Doença
Sepse ou choque séptico
Trauma
Câncer
Alterações hematológicas
Leucemia aguda promielocítica
Leucemia aguda mielocítica
Alterações Obstétricas
HELLP
HELLP com descolamento prematuro de placenta
Embolia aminiótica
Pré-eclâmpsia
Alterações vasculares
Hemangioma gigante
Aneurisma aórtico
Reações à toxinas
Veneno de cobra
Drogas
Anfetaminas
Reações imunológicas
Reações alérgicas/Queimados
Incompatibilidade ABO
Rejeição à transplante

Sepse é a causa mais comum de CIVD. Embora, virtualmente, todos os microrganismos possam causar CIVD, infecção bacteriana está mais freqüentemente relacionada ao desenvolvimento da síndrome. CIVD franca pode ocorrer em 30 a 50% dos pacientes com sepsis por gram-negativos^{15,16}. Diferente do que se acreditava, CIVD parece ser tão comum em pacientes com sepsis por gram-positivos quanto naqueles com sepsis por gram-negativos¹⁷. Os mecanismos envolvidos incluem: a liberação de citocinas e a ativação dos sistemas protéicos

de cascata, como complemento, fase de contato, coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico. Embora o agente desencadeante possa variar o aspecto clínico da sepse grave ou choque séptico que produz CIVD é quase o mesmo.

Diversos fatores como lipopolissacarídeos ou endotoxinas estão envolvidos e incitam uma resposta inflamatória generalizada com liberação de citocinas (Fator de necrose tumoral- α (FNT- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Os fatores desencadeantes estimulam a expressão do FT pelas células endoteliais, macrófagos e monócitos. O FT desencadeia os eventos hemostáticos que culminam com a CIVD^{11,17,18}. As viroses mais comuns associadas com CIVD são: varicela, hepatites e citomegalovírus^{19,20}. O mecanismo desencadeante da CIVD por vírus ainda não está muito claro, mas pode envolver ativação do FT por reação antígeno-anticorpo, disfunção plaquetária ou um trauma endotelial com exposição subendotelial⁸.

A ocorrência de CIVD entre os pacientes politraumatizados e que apresentam como conseqüência a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), varia de 50 a 70%²¹. A ativação da coagulação é promovida pela liberação de materiais teciduais como gordura e fosfolípides para a circulação sistêmica. A ativação do FT, provavelmente, é promovida por hemólise e lesão endotelial. A elevação na circulação de FNT- α e IL-1 induz a ativação da coagulação, a supressão dos anticoagulantes naturais (proteína C, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual) e inibição da fibrinólise por PAI-1. Isso provoca a deposição disseminada de fibrina na microvasculatura. Pacientes com trauma craniano aberto ou naqueles

que sofreram craniotomia podem desenvolver CIVD franca desencadeada por fosfolípidos cerebrais liberados para a circulação sistêmica.

CIVD também pode ocorrer em grandes queimados ou em qualquer tipo de choque. No primeiro caso, ocorre liberação de FT do tecido queimado necrótico para a circulação, assim como também pode ser desencadeada por fosfolípidos provenientes das membranas das hemácias e por difosfato de adenosina (ADP) liberado de microhemólises¹⁵. Todas as outras causas de CIVD também são desencadeadas por liberação de mediadores inflamatórios, lesão endotelial, ativação do FT, reações imunológicas e disfunção plaquetária.

A fisiopatologia da CIVD é variável e altamente dependente do evento desencadeante, da resposta do hospedeiro e da presença de comorbidades. A complexa e variável fisiopatologia da CIVD, freqüentemente, resulta em ausência de uniformidade nas manifestações clínicas e de consenso nos critérios laboratoriais específicos de diagnóstico e na ausência de modalidades terapêuticas específicas¹¹. Resumidamente, a deposição sistêmica de fibrina é resultado de produção de trombina mediada pelo complexo VII-FT e da inibição ou disfunção dos anticoagulantes naturais: antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e do inibidor do fator tecidual (TFPI). Além disso, a inibição da atividade fibrinolítica pelo aumento dos níveis plasmáticos de PAI-1, resulta em remoção inadequada de fibrina, contribuindo dessa forma, para a trombose da microvasculatura²². Diversas citocinas pró-inflamatórias modulam o desarranjo da coagulação e da fibrinólise na CIVD. A interleucina-6 (IL-6) é o principal mediador

da ativação da coagulação e o FNT- α inibe as vias da anticoagulação e da fibrinólise (Figura 1)

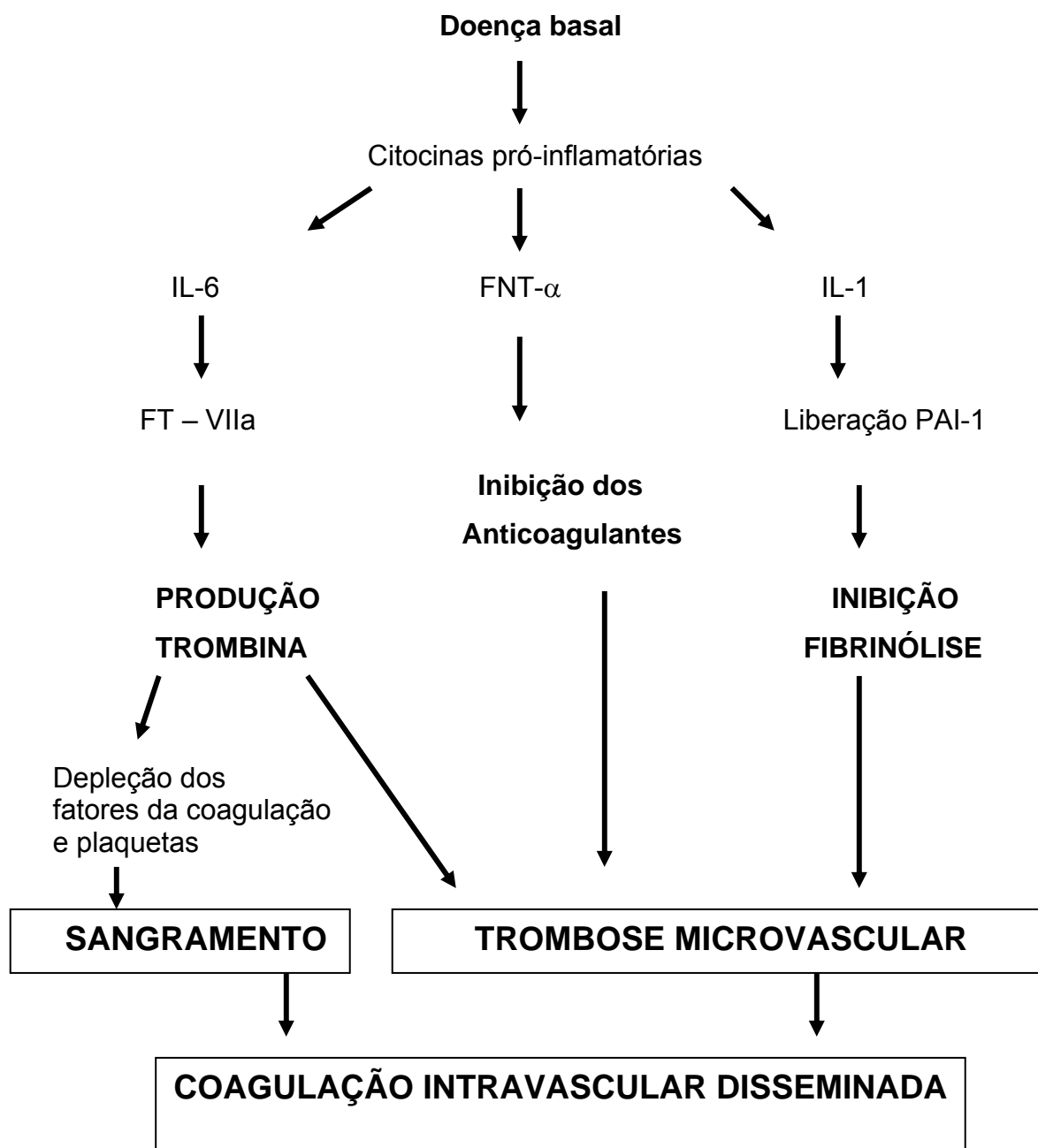


Figura 1. Patogênese da CIVD. IL-1: interleucina-1, IL-6: interleucina-6, FT: fator tecidual, VIIa: fator VII da coagulação, PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio-1.

A trombose microvascular no contexto da CIVD é muito mais um evento laboratorial do que clínico. De fato, em muitos casos de CIVD, sangramento é o único sintoma clínico apresentado, havendo evidências limitadas na relação direta entre formação de fibrina e falência de múltiplos órgãos²³.

Não há um teste específico para diagnosticar CIVD. Entretanto, a combinação de uma doença basal com alguns exames laboratoriais permite estabelecer o diagnóstico de CIVD com aceitável grau de certeza. O mais novo escore para o diagnóstico de CIVD franca foi estabelecido pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), em 2001²⁴. A presença de uma doença basal associada à CIVD é condição primária para o uso do algoritmo. Um escore de 5 pontos ou mais é compatível com CIVD franca.

Alguns desses testes estão disponíveis apenas em laboratórios especializados, não podendo ser utilizados de forma rotineira. Nessas circunstâncias, o diagnóstico pode ser auxiliado por uma combinação de exames de rotina, tais como: contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina ativado parcial (TTPa), fibrinogênio, níveis plasmáticos de AT ou de um ou dois fatores de coagulação e produtos de degradação da fibrina (PDF).

Os testes rotineiros são sempre realizados quando aparece no paciente um problema hemostático. Para o diagnóstico de CIVD, é muito mais importante o acompanhamento diário dos valores dos testes do que um valor isolado do teste.

O TP é um teste global que avalia a função da via FVII- FT de coagulação, mas também é dependente da via comum. O teste é prolongado por deficiências ou anormalidades funcionais dos fatores: II (protrombina), V, X, VII e I (fibrinogênio), sendo usado para monitorar terapia com warfarin. Esse prolongamento pode

ocorrer em CIVD, por consumo dos fatores. Entretanto, também poderá haver prolongamento do valor de TP em doenças congênitas, deficiência de vitamina K ou insuficiência hepática²³. Em pacientes com CIVD o TP está prolongado em 50-75% dos pacientes e em 50% está reduzido ou normal; sendo pouco confiável e de pouca utilidade na avaliação da CIVD²⁵⁻²⁷.

O TTPa é um teste global sensível à função da via intrínseca da cascata de coagulação e também da via comum²³ e está prolongado em cerca de 50-60% dos pacientes com CIVD. Valor normal de TTPa não exclui CIVD, sendo, portanto, de pouca utilidade para o seu diagnóstico²⁵. Entretanto, TP e TTPa são úteis para avaliar a evolução da CIVD e monitorar as medidas terapêuticas empregadas.

A contagem de plaquetas é uma medida global da coagulação, sendo que as medidas seriadas têm maior utilidade do que um único resultado laboratorial. A redução na contagem de plaquetas ou uma clara tendência à diminuição durante medidas subseqüentes é um sinal sensível, embora não específico, de CIVD²⁸.

Os valores na contagem de plaquetas podem variar de menos de 20.000/mm³ a até mais de 100.000/mm³. Na maioria dos pacientes com CIVD, plaquetopenia é evidente em amostras de sangue periférico e, normalmente, varia em torno de 60.000/mm³. A função plaquetária geralmente está anormal em CIVD e é causada por PDF ou liberação de material plaquetário procoagulante, não sendo um teste útil para diagnóstico²⁹.

O fibrinogênio (fator I) é um componente da via comum e substrato para a formação da rede de fibrina. O nível plasmático normal do fibrinogênio é de 150-400 mg/dl. Valores menores são encontrados em doença hepática, CIVD, terapia trombolítica, hipofibrinogênemia. Níveis elevados são encontrados em doença

inflamatória e pós-operatório²³. Fibrinogênio atua como um reagente da fase aguda e apesar do contínuo consumo durante a CIVD, os níveis plasmáticos permanecem dentro de valores normais ou até aumentados por um longo período²⁶.

A dinâmica da CIVD pode ser avaliada medindo-se os marcadores da ativação da coagulação como: fragmento da protrombina 1+2 (F1+2), AT, fibrina solúvel (FS), complexo trombina-antitrombina (TAT); ou de produtos da fibrinólise, como PDF.

A conversão da protrombina em trombina é um passo importante na coagulação normal do sangue. A protrombina sofre ação enzimática no terminal amino, libera o fragmento inativo (F1+2) e o fragmento resultante é chamado pretrombina 2. A pretrombina 2 é degradada internamente para produzir trombina. O F1+2 é um marcador molecular da produção de Xa³⁰⁻³⁴. Pacientes com traumatismo cerebral apresentam elevação de F1+2 dentro das primeiras horas do trauma, relacionado com a gravidade do trauma^{35,36}. O F1+2 se destina a avaliar os estados de hipercoagulabilidade.

A forma livre da trombina não pode ser detectada pelos exames bioquímicos rotineiros, por causa de sua meia-vida extremamente curta e rápida ligação ao antagonista, podendo ser demonstrada por teste laboratorial que reflete a bioquímica de sua produção, ação e inativação³⁷.

Durante ativação do sistema de coagulação um grande número de enzimas é produzido a partir de suas respectivas pró-enzimas, culminando com a formação de trombina, a qual converte o fibrinogênio em fibrina. Essa sequência de

produção enzimática é regulada por um grande número de anticoagulantes, dentre os quais, a antitrombina é uma das mais importantes³⁸.

Quick em 1938³⁹ e Brinkhous em 1939⁴⁰, comprovaram a existência da antitrombina. Fell *et al.*, em 1954, com base em diversas atividades da antitrombina, produziram uma classificação de antitrombinas de I à IV⁴¹. Durante o encontro da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, em Nova York, em 1993, recomendou-se a retirada dos números, passando a chamá-las simplesmente de antitrombina.

Antitrombina é uma glicoproteína de cadeia simples com um peso molecular de 58 kDa¹⁶, sintetizada no fígado e com meia vida longa, de 2–3 dias e com concentração plasmática normal de 100–150 mg/l⁴². A antitrombina inativa a trombina e inibe os fatores IXa, Xa, XIa, XIIa, plasmina, calicreína e tripsina⁴². Esse grande espectro de inibição faz com que a antitrombina tenha uma função chave como reguladora do sistema de coagulação. O efeito de anticoagulação da antitrombina sobre a trombina é potencializado cerca de 1000 vezes pela heparina. O mecanismo dessa potencialização é a mudança na estrutura quaternária da antitrombina facilitando a união trombina-antitrombina. O complexo TAT tem meia-vida plasmática curta, de apenas 5 minutos e, assim que se forma o complexo, as moléculas se tornam inativas⁴³.

A superfície das células endoteliais expressa glicanoproteínas, como, por exemplo, glicosaminoglicano heparan sulfato (GPHS). Há cerca de 500.000 desses sítios de ligação para antitrombina em cada célula endotelial⁴⁴. Esses sítios GPHS aumentam a capacidade de inibição da trombina pela antitrombina e podem ser importantes na manutenção da microcirculação.

AT também possui propriedades antiinflamatórias independentes da capacidade de anticoagulação. A propriedade antiinflamatória se faz por meio da ligação com glicosaminoglicanos das células endoteliais, liberando prostaciclina (prostaglandina I₂)⁴⁵ pela redução na liberação de proteinases lisossômicas (elastase, catepsina B), complexos serpinas-proteinases, citocinas (interleucinas 6 e 8)^{46,47} ou por efeito protetor vascular⁴⁸.

A AT liga-se a sítios glicosaminoglicanos dos monócitos e plaquetas, ativa vários sinais de transdução celular e, assim, influencia o comportamento funcional dessas células importantes no desenvolvimento da CIVD⁴⁹⁻⁵¹. AT também inibe quimiotaxia, a expressão do FT e citocinas em monócitos. Dessa forma, a deficiência de antitrombina na circulação pode contribuir para o desenvolvimento de CIVD.

A concentração plasmática de AT diminui em pacientes com sepse e choque, principalmente, quando com CIVD⁵²⁻⁵⁵. O papel da AT na CIVD é extensamente estudado em pacientes com sepse e trauma. Em 1985, Uchiba *et al.* relacionaram o baixo nível plasmático de AT em pacientes queimados, sépticos e traumáticos⁵⁶. O potencial papel da AT como preditor da CIVD foi sugerido por Mammen *et al.* em 1986⁵⁷. Em outro estudo com um grande número de pacientes cirúrgicos com ou sem sepse, observou-se que o nível plasmático de AT <70% (normal: 70-120%), estava associado com 90% de mortalidade em pacientes sépticos pós-trauma e com 100% de mortalidade quando era <60%⁵⁸. Mais recentemente, um estudo mostrou que em pacientes traumatizados gravemente, os baixos níveis plasmáticos de AT ajudaram a prever infecção, evolução ou ambos⁴¹.

O produto final da ação da trombina ou proteases “trombina-like” sobre o fibrinogênio é a fibrina. Após a liberação de fibrinopeptídeo A (FpA) do fibrinogênio, este se transforma em um monômero de fibrina com intensa tendência à polimerização⁵⁹. A polimerização da fibrina é dependente de sítios específicos de polimerização^{60,61}. A liberação do FpA do fibrinogênio expõe o sítio específico de polimerização E_A na cadeia de fibrina⁶². Monômeros de fibrina sem o FpA (DesAA-fibrina) podem polimerizar não apenas com outros monômeros de fibrina, mas também com outras moléculas de fibrinogênio⁶³. O produto inicial da formação de fibrina será um complexo de um monômero de fibrina com duas moléculas de fibrinogênio⁶⁴. Esse complexo irá agregar mais moléculas e se tornará insolúvel quando atingir um tamanho crítico⁶³. Assim, fibrina solúvel (FS) no plasma consiste em uma variedade de espécies: complexo trimolecular fibrina-fibrinogênio, complexos maiores de monômeros de fibrina com fibrinogênio, complexos fibrina-PDF, complexos de fibrina-fator XIIIa associados em variáveis proporções com fibrinogênio ou DesAA-fibrina. A vantagem da FS sobre o FpA para detectar a ação da trombina sobre o fibrinogênio é sua considerável maior meia-vida⁶⁵⁻⁶⁷. FS pode permanecer na circulação por diversas horas⁶⁸⁻⁶⁹.

A presença de FS no plasma é reconhecida como um indicador de processo contínuo de coagulação intravascular⁷⁰. Em 1975, Phillips et al. observaram que pacientes com sinais clínicos de CIVD apresentavam frequentemente teste positivo para FS, embora o teste fosse negativo para todos os casos de doença trombótica localizada⁷¹. Bredbacka *et al.* demonstraram a alta sensibilidade de FS para detectar coagulação intravascular, tanto em pacientes tratados na unidade de terapia intensiva (UTI)⁷², como nos pacientes neurocirúrgicos⁷³. Horan *et al.*

mostraram uma sensibilidade de 90-100% para níveis aumentados de FS em CIVD, mas com especificidade muito baixa⁷⁴.

A formação de trombos começa quando o fibrinogênio é convertido em fibrina pela trombina, ao mesmo tempo, plasmina, um fibrinolítico sistêmico, cliva fibrinogênio/fibrina do trombo, originando produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina (PDF), conhecidos como fragmentos X, Y, D e E^{25,27,74}. D-dímero é um antígeno formado por monômeros de fibrina ligados por fragmentos D, induzidos pelo fator XIIIa⁷⁵⁻⁷⁶. D-dímero é um teste específico para produtos de degradação da fibrina, embora os produtos de degradação da fibrinólise, os fragmentos X, Y, D e E, possam ser originados tanto da fibrina como do fibrinogênio⁷⁷⁻⁷⁸. Níveis elevados de D-dímero são encontrados em muitas situações clínicas, nas quais a fibrina é degradada pela plasmina como trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TP)⁷⁴. Alguns trabalhos em pacientes com CIVD mostraram níveis elevados de D-dímero⁷⁹⁻⁸⁰; outros trabalhos mostraram que, grandes quantidades de proteases, collagenases e elastases atuando sobre todos os fragmentos D e E disponíveis, podem gerar nível de PDF falso-negativo em pacientes com CIVD²⁵⁻²⁷. Assim, um teste negativo para PDF não exclui diagnóstico de CIVD.

O objetivo primário do presente estudo foi avaliar a ocorrência de CIVD em pacientes graves admitidos em uma UTI. O objetivo secundário foi avaliar retrospectivamente o perfil das concentrações séricas de marcadores de coagulação e fibrinólise nas primeiras 72 horas da internação e determinar o papel desses marcadores como preditores precoces do desenvolvimento de CIVD.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Desenho do Estudo

Este estudo retrospectivo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (34 leitos) do Hospital Erasme em Bruxelas, Bélgica (Hospital terciário). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do referido hospital e o consentimento informado foi obtido do paciente ou de familiares. Os critérios de inclusão no estudo foram: a presença de diagnóstico de admissão de sepse, politrauma e choque de origem cardiogênica ou hipovolêmica. Os critérios de exclusão foram: morte após 48 horas da admissão, uso de terapia anticoagulante, idade inferior a 18 anos e antecedente de neoplasia.

2.2. Definições

O diagnóstico de CIVD foi realizado com os critérios estabelecidos em 2001 pela ISTH²⁴: associação de doença basal pré-estabelecida com a combinação de alguns exames laboratoriais de rotina; contagem de plaquetas ($>100.000/\text{mm}^3 = 0$; $50.000-100.000/\text{mm}^3 = 1$; $<50.000/\text{mm}^3 = 2$ pontos); D-dímero ($<1.000 = 0$; $1.000 - 2.000 = 1$; $2.001 - 3.000 = 2$; $>3.000 = 3$); INR ($<1,17 = 0$; $1,17 - 1,75 = 1$; $>1,75 = 2$); fibrinogênio ($\geq 100\text{mg/dl} = 0$; $<100\text{ mg/dl} = 1$) (Tabela 2). A presença de CIVD foi considerada na presença de um escore ≥ 5 pontos nas primeiras 48 horas de admissão. Pacientes com escore menor que 5 foram considerados como controles.

Sepse foi considerada na presença de um foco de infecção e a presença de duas ou mais das seguintes condições: temperatura axilar $>38^\circ\text{C}$ ou $<36^\circ\text{C}$, frequência cardíaca >90 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória >20

movimentos por minuto (mpm) ou PaCO₂ <32 mmHg, contagem total de leucócitos >12.000/mm³ ou <4.000/mm³ ou a presença de mais de 10% de formas imaturas (*American College of Chest Physicians - ACCP*)⁸¹.

Tabela 2. Escore para diagnóstico de CIVD (critério ISTH)

Pontos	0	1	2	3
Plaquetas (x10 ³ /μL)	>100	100 – 50	<50	
D-dímeros (μg/L)	<1000	1000 – 2000	2001 - 3000	>3000
INR	<1,17	1,17 – 1,75	>1,75	
Fibrinogênio (g/L)	≥100	<100		

Se ≥ 5 pontos: CIVD

Choque séptico foi definido pela presença de sepse associada à hipotensão arterial persistente (pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou uma queda mantida na pressão arterial sistólica ≥ 40 mmHg, pelo menos por 60 minutos e após adequada reposição volêmica) ou necessidade de drogas vasoativas⁸². O choque cardiogênico foi definido na presença de sinais de comprometimento do miocárdio com pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) >18 mmHg e índice cardíaco (IC) <2,2 l/min.m², avaliados com o uso do cateter em artéria pulmonar⁸³. Choque hipovolêmico ocorreu na presença de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica <85 mmHg ou >40 mmHg abaixo do valor basal), por duas horas ou mais após episódio de sangramento⁸⁴. Trauma múltiplo foi considerado na presença de contusão, laceração, ou perfuração de mais de um órgão ou região do corpo⁸⁵. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a principal causa de

internação: grupo I, sepse e choque séptico; grupo II, choque hipovolêmico e choque cardiogênico, e grupo III, politrauma.

2. 3. Método

Amostras de sangue para testes de coagulação foram coletadas a cada 24 horas, durante três dias após admissão ao estudo. Sangue venoso foi anticoagulado ou por EDTA sólido (1,5 mg/ml de sangue) ou por citrato de sódio 3,8% (9:1,v/v). O plasma foi preparado por centrifugação (15 min, 3000 x g, 25°C). Pequenas alíquotas foram estocadas em tubos plásticos a -70°C. Durante três dias foram realizados diariamente os seguintes testes: TP, TTPa, contagem de plaquetas, fibrinogênio, D-dímero, fator V, AT, FS ,TAT e F1+2. Os testes TP (valores normais abaixo de 14 segundos) e TTPa (valores normais abaixo de 40 segundos), foram medidos pelo método um-estágio com tromboplastina-TP e tromboplastina-TTPa, respectivamente, em um analisador ACL7000 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA). Fibrinogênio plasmático (valores normais entre 100 mg e 450 mg) foi medido de acordo com o método de Clauss, pelo analisador ACL7000. Atividade da AT (valores normais variam de 80 a 120%) foi medida por calorimetria (Stachom AT III). F1+2 (valor normal abaixo 2,0 nmol/L) foi medido usando-se o kit Enzygnost®, Behringwerke AG, Germany. TAT (valor normal menor que 20,0 µg/L) foi medido utilizando-se o kit ELISA (Behringwerke AG, Germany). D-dímero (valor normal abaixo de 3.000 µg/l), foi medido pelo Fibrinonostika FbDP (Organon Teknika, Turnhout, Belgium). FS (valor

normal abaixo de 20,0 $\mu\text{g/ml}$) foi medido pelo SF-ELISA (Behringwerke Ag, Germany); valores normais variam de 80 a 120%.

A gravidade das doenças dos pacientes foi avaliada de acordo com o escore APACHE II⁸⁶. Mensurou-se a função orgânica utilizando o escore SOFA⁸⁷. Determinou-se o SOFA máximo a partir de valores obtidos durante permanência na UTI⁸⁷.

2. 4. Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio do teste t de Student ou Análise de variância. As variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio dos testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram analisadas com auxílio do teste exato de Fisher. Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de P iguais ou menores que 0,05. Empregou-se também análise por regressão múltipla com cálculo das razões de chance (*odds ratio*) e respectivos intervalos de confiança 95%.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Entre os 2750 pacientes admitidos na UTI (34 leitos clínicos e cirúrgicos), no período de outubro de 1999 a novembro de 2000, 50 pacientes com sepse, choque ou trauma foram incluídos no estudo. Os dados demográficos dos pacientes e a frequência de ocorrência de CIVD estão demonstrados na tabela 3.

Foram analisados 32 pacientes no grupo I, 12 pacientes no grupo II e 6 pacientes no grupo III. Os pacientes dos grupos I e II eram significativamente mais idosos do que os pacientes do grupo III (valor-P=0,006). Dos 50 pacientes avaliados, 10 pacientes (20%) desenvolveram CIVD durante as primeiras 48 horas de internação na UTI. A frequência de ocorrência de CIVD foi de 18,7% no grupo I, 25,0% no grupo II e 16,7% no grupo III. As taxas de mortalidade foram 54,5%, 36,4% e 9,1% para os grupos I, II e III, respectivamente (tabela 3).

Tabela 3 Dados demográficos de acordo com o diagnóstico.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Nº pacientes, %	32 (64%)	12 (24%)	6 (12%)
Sexo (M/F)	(20/12)	(8/4)	(4/2)
Idade, anos	62,8 ± 13,7	66,8 ± 12,2	44,3 ± 16,1*
APACHE II	12,5	15	15,5
SOFA Admissão	6	7	6,5
Frequência de CIVD	(6/32) 18,7%	(3/12) 25,0%	(1/6) 16,7%
Permanência UTI (dias)	10	8	14
Mortalidade, %	6 (54,5%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)

valor-P < 0,05 em comparação com grupos I e II

As concentrações séricas dos marcadores de coagulação e fibrinólise avaliados nas primeiras 72 horas da internação estão demonstradas na tabela 4.

As concentrações séricas de FS foram significativamente mais elevadas em pacientes com CIVD do que em pacientes sem CIVD (dia 1: $37,6 \pm 11,6$ $\mu\text{g/ml}$ versus $27,4 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$; dia 3: $40,9 \pm 32,6$ $\mu\text{g/ml}$ versus $26,1 \pm 8,6$ $\mu\text{g/ml}$; respectivamente; $p < 0.05$). Os valores de D-dímero e de fator V também foram significativamente maiores nos dias 1 e 3. Pacientes com CIVD apresentaram níveis significativamente maiores de D-dímero do que pacientes sem CIVD ($3145/1062$ $\mu\text{g/l}$ no dia 1 e $3080/1738$ $\mu\text{g/l}$ no dia 3, com CIVD; $1791/1030$ $\mu\text{g/l}$ no dia 1 e $1666/795$ $\mu\text{g/l}$ no dia 3, sem CIVD; $p < 0,05$). (Tabela 4)

Por outro lado, as concentrações de AT e de fator V foram significativamente menores no grupo com CIVD do que no grupo sem CIVD. Nos dias 1 e 3 os níveis séricos de AT foram $42,6 \pm 10,36\%$ e $44,7 \pm 8,3\%$, respectivamente, em pacientes com CIVD e $71,3 \pm 26,7\%$ e $79,8 \pm 26\%$, respectivamente, em pacientes sem CIVD. Os valores do FV foram $46,6 \pm 15,7\%$ no dia 1 e $76,5 \pm 13,4\%$ no dia 3 em pacientes com CIVD; e $75,9 \pm 21,5\%$ no dia 1 e $85,9 \pm 21,2\%$ no dia 3 em pacientes sem CIVD ($p < 0.05$ para ambos).

A análise por regressão logística mostrou que as variáveis AT e TTPa na admissão estão significativamente associadas com o desenvolvimento de CIVD :

$$\text{logit E} = -3,16453 + 1,868629 (\text{AT}) + 2,095916 (\text{TTPa}) + 1,237996 (\text{F1+2})$$

A razão de chance (*odds ratio*) e os intervalos de confiança para cada uma dessas variáveis foram respectivamente:

AT	8,13289	1,152503 a 57,391515 (valor-P=0,0355)
TTPa	6,47941	1,128553 a 37,200528 (valor-P=0,0361)
F1+2	3,448696	0,422451 a 28,153601 (valor-P=0,2478)

Tabela 4. Variação dos marcadores da coagulação nos 3 primeiros dias de internação. Comparação de pacientes sem CIVD versus com CIVD.

	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	sem CIVD	com CIVD	sem CIVD	com CIVD	sem CIVD	com CIVD
FS($\mu\text{g/ml}$) dia 1	27,4 \pm 10,1	37,6 \pm 11,6*	27,40 \pm 14,78	27,33 \pm 3,75	32,18 \pm 6,75	70,6 \pm 0,00
FS($\mu\text{g/ml}$) dia 2	29,1 \pm 13,4	38,1 \pm 24,4	24,64 \pm 11,51	26,83 \pm 5,22	29,64 \pm 8,42	85,3 \pm 0,00
FS($\mu\text{g/ml}$) dia 3	26,1 \pm 8,60	40,9 \pm 32,6*	26,79 \pm 12,08	27,83 \pm 3,18	32,72 \pm 12,15	70,8 \pm 0,00
D-D ($\mu\text{g/L}$) dia 1	1791 \pm 1030	3145 \pm 1062*	1721 \pm 1255	2215 \pm 1070	2229 \pm 830,5	4295 \pm 0,00
D-D ($\mu\text{g/L}$) dia 2	1954 \pm 1049	2883 \pm 1033	2106 \pm 987,3	3078 \pm 887,3	1899 \pm 527,3	3965 \pm 0,00
D-D ($\mu\text{g/L}$) dia 3	1666 \pm 795	3080 \pm 1738*	2086 \pm 1140	3400 \pm 1095	2196 \pm 1768	3400 \pm 0,00
F1+2(nmol/L) dia 1	2,88 \pm 2,36	2,63 \pm 1,11	4,51 \pm 4,23	3,69 \pm 1,67	2,82 \pm 0,66	12,10 \pm 0,00
F1+2(nmol/L) dia 2	3,07 \pm 2,71	2,36 \pm 1,78	5,05 \pm 5,81	4,31 \pm 4,23	3,59 \pm 14,7	7,37 \pm 0,00
F1+2(nmol/L) dia 3	2,76 \pm 1,81	4,25 \pm 2,52	5,45 \pm 5,01	4,59 \pm 0,27	3,49 \pm 2,62	6,46 \pm 0,00
TAT ($\mu\text{g/L}$) dia 1	13,84 \pm 15,71	28,72 \pm 29,58	25,21 \pm 25,70	34,25 \pm 16,94	29,59 \pm 18,41	150,0 \pm 0,00
TAT ($\mu\text{g/L}$) dia 2	18,24 \pm 35,64	27,96 \pm 31,65	24,01 \pm 29,69	21,53 \pm 5,39	20,45 \pm 9,50	62,80 \pm 0,00
TAT ($\mu\text{g/L}$) dia 3	13,96 \pm 17,28	24,59 \pm 32,74	20,14 \pm 15,62	20,95 \pm 1,24	21,57 \pm 8,77	51,30 \pm 0,00
FV (%) dia 1	75,88 \pm 21,49	46,60 \pm 15,68*	70,56 \pm 19,20	52,33 \pm 21,96	64,60 \pm 24,15	12,0 \pm 0,00
FV (%) dia 2	77,12 \pm 24,08	60,40 \pm 18,64	73,67 \pm 12,03	58,33 \pm 29,30	85,60 \pm 34,31	27,0 \pm 0,00
FV (%) dia 3	85,85 \pm 21,25	76,50 \pm 13,38	87,88 \pm 11,04	63,67 \pm 34,44	92,00 \pm 47,69	30,0 \pm 0,00
AT (%) dia 1	71,72 \pm 26,70	42,60 \pm 10,36*	74,67 \pm 15,34	54,00 \pm 8,18	65,40 \pm 21,98	40,0 \pm 0,00
AT(%) dia 2	70,56 \pm 26,93	38,00 \pm 10,20*	79,33 \pm 16,10	53,67 \pm 12,86	72,40 \pm 23,07	45,0 \pm 0,00
AT (%) dia 3	79,80 \pm 26,04	44,75 \pm 8,26*	86,38 \pm 23,59	51,00 \pm 20,30	71,20 \pm 21,30	31,0 \pm 0,00

*: valor P <0.05 x sem CIVD.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

CIVD é uma síndrome causada pela ativação sistêmica da coagulação/fibrinólise e que ocorre em grande proporção entre os pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva. A formação de trombos microvasculares, em conjunto com a ativação inflamatória, pode causar falência da microvasculatura e, assim, contribuir para disfunção orgânica.

Alguns estudos mostram uma ocorrência de CIVD entre 30% a 50%^{6,12,88}. No nosso estudo, a ocorrência de CIVD em pacientes graves internados consecutivamente em UTI foi de 20%. Essa diferença entre nosso estudo e os outros estudos, talvez resida no escopo escolhido. Até 2001, não havia um critério estabelecido e recomendado para diagnóstico de CIVD. Cada autor seguia um modelo próprio do país ou um modelo recomendado por alguma sociedade específica. Nosso modelo escolhido foi o da ISTH, recomendado por um consenso em 2001²⁴.

Em relação às doenças basais associadas à CIVD, sepse é a mais comum e a mais grave. A causa dessa gravidade é o excesso de ativação dos mecanismos inflamatórios de defesa, característico do processo séptico. Há uma variação enorme na prevalência de CIVD por sepse, dependendo do tipo de pacientes e dos critérios utilizados para a definição de CIVD. Usando o critério da ISTH, a CIVD pode ser encontrada em 25 a 50% dos pacientes com sepse e parece ser um forte preditor de mortalidade^{89,90}.

No nosso estudo, a ocorrência de CIVD em pacientes com sepse e/ou choque séptico foi de 18,7% (6/32), sendo mais comum em pacientes que desenvolveram

choque séptico. Essa taxa é um pouco mais baixa do que normalmente encontramos na literatura. Provavelmente o motivo seja o menor grau de gravidade dos pacientes sépticos no momento da internação, como observado pelos valores do SOFA de admissão (6) e do APACHE II (12.5).

No nosso estudo, mantivemos a contagem de plaquetas para avaliar tanto a produção de trombina como o consumo dos elementos da coagulação. Para avaliar a produção de fibrina escolhemos o D-dímero, um derivado de produtos de degradação da fibrina, por ser um teste mais barato e mais fácil de ser realizado do que o FS. Um teste de D-dímero fortemente positivo ($>3000 \mu\text{g/l}$) é um poderoso teste diagnóstico, porque confirma a formação tanto de trombina como de plasmina. O teste de PDF é menos indicado que o do D-dímero, porque não indica a formação de trombina e, muitas vezes, pode estar normal em pacientes com CIVD grave.

Para determinar a quantidade dos fatores da coagulação escolhemos o INR ao invés do TP. O INR já está implantado e é largamente aceito no mundo todo, podendo ter mais precisão do que o TP, porque padroniza o teste para diferentes laboratórios. A aferição do fibrinogênio plasmático reflete o consumo do substrato básico para a formação do coágulo, entretanto, por ser uma proteína de fase aguda dos processos inflamatórios mantêm-se com valores normais, apesar do intenso consumo, daí sua baixa especificidade.

O grupo II é composto por 12 pacientes com internação na UTI com quadro de choque hipovolêmico ou cardiogênico; três pacientes (25%) desse grupo apresentaram quadro de CIVD pelo critério da ISTH. Os três pacientes eram originários do centro cirúrgico em que sofreram intervenções cardiovasculares

com presença de circulação extracorpórea (CEC) por longo tempo. O evento desencadeante talvez seja a ativação do sistema de coagulação pela CEC prolongada, com conseqüente ativação de mecanismo antiinflamatório com liberação de citocinas, como IL-1, IL-6 e FNT- α . A acidose originária do estado de choque cardiogênico ou de choque hipovolêmico, também pode ter sido responsável pelo mecanismo desencadeante do processo pró-coagulante. A acidose inibe a atividade da trombosmodulina endotelial, levando à inibição das atividades mediadas pela trombina, muitas das quais, são de natureza antitrombóticas, como, por exemplo, a ativação da proteína C. Por causa disso, há aumento na probabilidade de trombogênese⁹¹⁻⁹². Três pacientes receberam transfusões sangüíneas com grande número de unidades de concentrado globular. A hemólise pós-transfusional, situação comum nesses casos, pode ser uma das responsáveis por deflagrar CIVD por meio da liberação de restos de membranas fosfolipídicas e/ou ADP das hemácias^{8,23,30}.

O grupo III é composto pelos pacientes politraumatizados. Dos seis pacientes incluídos, apenas um desenvolveu CIVD. No momento da internação este paciente apresentava característica de intensa produção de fibrina, caracterizada pelos valores plasmáticos elevados de FS e D-dímero; grande produção de trombina, caracterizada pelos elevados níveis plasmáticos de TAT e F1+2 e consumo de fatores da coagulação e seus inibidores, como demonstrado pelos valores baixos de fator V (<50%) e extremamente baixos de AT (<40%). Como esse paciente recebeu enormes quantidades de concentrado globular, a transfusão pode também ter sido o estímulo desencadeante da CIVD.

Alguns estudos demonstraram o desenvolvimento de coagulopatias progressivas como consequência de graves traumas de impacto, como acidentes de veículos, quedas de grandes alturas, ferimentos por armas de fogo e armas brancas. Owings *et al.* revisaram 157 casos de trauma com entrada na UTI e encontraram 9 casos (5,7%) de CIVD, a maioria dos quais, com síndrome do desconforto respiratório do adulto (SARA) e complicações tromboembólicas⁹³. Gando *et al.* em um relato de 40 pacientes traumáticos, encontraram 15 (37,0%) com CIVD⁹⁴. Outros estudos relataram, além da grande prevalência de CIVD em pacientes com trauma, uma relação direta entre o declínio nos níveis plasmáticos de AT com a gravidade do score do trauma, principalmente, nos pacientes com CIVD que evoluíram para choque⁹⁵⁻⁹⁶. Gando *et al.* em outra investigação com 58 pacientes traumáticos relataram uma frequência de CIVD de 55% (22 pacientes)⁹⁷. Trauma Craniano é, provavelmente, um dos principais desencadeadores de CIVD. O cérebro, rico em fosfolípidos, uma vez lesado, libera esses produtos para a circulação, ativando o sistema de coagulação. Nas primeiras 6 horas após o trauma craniano há uma grande atividade procoagulante originada da microvasculatura cerebral traumatizada, elevando o nível plasmático de trombina que é, a seguir, inibida pela antitrombina. Essa hipercoagulabilidade regional e sistêmica associada a um aumento de D-dímero, parece ser comum entre pacientes com trauma craniano⁹⁸. O aumento da atividade procoagulante seguida por uma grande atividade fibrinolítica pode ser o estopim para o desencadeamento da CIVD nesse grupo de pacientes.

Goodnight *et al.* observaram que, a ativação da coagulação pode ser maciça, levando a uma grande depleção de fibrinogênio provocando, assim, a falência

hemostática⁹⁹. Vários estudos demonstraram que, a magnitude da CIVD é proporcional à quantidade de cérebro lesado¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

Nenhum teste laboratorial do sistema de coagulação pode confirmar ou excluir o diagnóstico de CIVD. Diversas avaliações são recomendadas para avaliar o grau de disfunção do sistema de coagulação na CIVD. Entre elas, incluímos os testes de coagulação, os marcadores moleculares e os diversos sistemas de escores^{24,105}. Os testes de coagulação podem ser classificados em (1) testes para formação de fibrina intravascular e produtos de degradação da fibrina, (2) marcadores da produção de trombina, (3) contagem de plaquetas, (4) fatores da coagulação e seus inibidores e (5) parâmetros fibrinolíticos¹⁸.

Nosso estudo avaliou o comportamento da FS e do D-dímero como produtores de fibrina e de PDF, respectivamente. Para a quantificação do produto de degradação da fibrina optamos pelo D-dímero, porque representa o melhor exame para detectar produtos de degradação da fibrina insolúvel.

A demonstração de FS no plasma é essencial para o diagnóstico de CIVD¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. No nosso estudo, os valores médios de FS e de D-dímero foram significativamente maiores nos pacientes que desenvolveram CIVD do que naqueles que não desenvolveram CIVD tanto nos pacientes sépticos como nos politraumatizados. FS e D-dímero têm diversas implicações clínicas como marcadores da formação de fibrina em pacientes com suspeita ou que tenham CIVD. Além do valor diagnóstico são potencialmente úteis para avaliar a resposta terapêutica do tratamento da CIVD.

Diversos estudos clínicos retrospectivos demonstram que os testes para FS e D-dímero são altamente sensíveis para o diagnóstico de CIVD e que, dependendo

do nível escolhido para distinguir entre normal e anormal, suas sensibilidades variam entre 90 a 100%¹⁰⁷⁻¹¹¹. Todos os nossos pacientes com CIVD tinham nível plasmático de FS elevado (acima de 2,0 µg/ml), entretanto, o valor sérico de D-dímero esteve elevado (>3000 µg/l) em metade dos pacientes com CIVD por sepse ou choque de origem cardiogênica ou hipovolêmica. Como era de se esperar, no grupo do politrauma (grupo III), o único paciente que desenvolveu CIVD apresentou valores altíssimos para D-dímero (> 3400 µg/l). Ainda no grupo de politrauma, os pacientes que não desenvolveram CIVD tiveram valores bem mais baixos para D-dímero, em torno de 2000 µg/l. Pelo resultado exposto, nosso estudo confirma o FS como um teste bastante sensível para detectar CIVD precocemente. O teste D-dímero avalia a produção de fibrina tanto dentro como fora do vaso sanguíneo, o que pode falsear o diagnóstico de CIVD. Um resultado negativo de FS (<2,0 µg/ml) informa que é improvável que o paciente tenha CIVD. Testes para PDF, D-dímero ou FS têm mais sensibilidade que especificidade, porque outros processos que não sejam CIVD podem gerar resultados positivos (>2,0 µg/ml) como, por exemplo, em doenças hepáticas ou em insuficiência renal. Por causa disso, esses testes não deverão ser utilizados isoladamente, mas sim em combinação com outros testes.

A produção de trombina foi avaliada pelas medidas dos marcadores F1+2 e TAT. Estes marcadores são indicadores sensíveis da contínua produção de trombina, porém, de utilidade limitada pela pouca especificidade e pela grande dificuldade no manuseio das amostras para obtenção dos resultados. No nosso estudo, tanto TAT como F1+2 não apresentaram diferenças estatisticamente significantes nos três primeiros dias de internação, independente do grupo

estudado. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a esses marcadores quando analisamos o sub-grupo com CIVD em comparação ao sub-grupo sem CIVD. Portanto, no nosso estudo F1+2 e TAT não foram úteis para separar pacientes com CIVD daqueles sem CIVD.

A formação de fibrina durante CIVD é o resultado, não apenas da ativação da coagulação e da piora da fibrinólise, mas, simultaneamente, da supressão dos mecanismos fisiológicos da anticoagulação. Alguns estudos relataram que a ativação isolada da coagulação não é suficiente para provocar a CIVD franca e que, a presença de níveis plasmáticos reduzidos de AT, proteína C e TFPI contribuem muito para o desencadeamento da síndrome.

No nosso estudo, analisamos a AT como anticoagulante natural e observamos pelos resultados analisados que, nos três primeiros dias de internação na UTI, a AT conseguiu distinguir o grupo com CIVD do grupo sem CIVD, principalmente, nos pacientes sépticos. A AT além do papel de anticoagulante modulando o sistema de coagulação, também protege o endotélio com a propriedade antiinflamatória. Nos sépticos, a agressão ao endotélio pelas citocinas é intensa, muito mais do que nos pacientes traumatizados ou originados por choque cardiogênico, por exemplo. Assim, podemos afirmar que, no subgrupo dos pacientes sépticos com CIVD, provavelmente, os baixos níveis plasmáticos de AT sejam um dos responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome nesses pacientes.

A nossa intenção ao analisarmos os valores do fator V durante os primeiros dias da internação foi de verificarmos o grau de consumo dos fatores da coagulação. O fator V como a maioria dos fatores da coagulação, sofre influência do fígado onde é produzido; assim, pacientes com insuficiência hepática podem ter os níveis

plasmáticos rebaixados. Em todos os grupos analisados, os pacientes com CIVD apresentaram níveis plasmáticos menores do que os pacientes sem CIVD, porém, apenas no grupo dos pacientes sépticos, no primeiro dia, é que esse valor foi estatisticamente significativo. A análise dos pacientes traumatizados com CIVD foi dificultada porque tivemos apenas um paciente desenvolvendo CIVD e assim foi impossível uma análise estatística nesse grupo. De qualquer forma, esses resultados comprovam o intenso consumo dos fatores de coagulação no início da síndrome.

Uma das falhas do nosso estudo foi não avaliarmos diretamente a fibrinólise. O aumento dos marcadores da fibrinólise pode ser avaliado, medindo-se a concentração plasmática do complexo plasmina-antiplasmina (PAP) ou do PAI-1. Estes marcadores estão elevados nos pacientes com CIVD e também indicam piora da evolução^{94,112}.

Os testes rotineiros da hemostasia (contagem de plaquetas, TP, TTPa) têm sido tradicionalmente usados para avaliar o grau das alterações de todo sistema de coagulação. Esses testes não possuem especificidade, mas são úteis para o diagnóstico de CIVD, porque fazem parte da construção do escore. Os resultados desses testes são freqüentemente anormais em alterações adquiridas da coagulação, as quais são comuns em qualquer unidade de terapia intensiva. O prolongado tempo da coagulação, como TP ou TTPa, ocorre em 14 a 28% dos pacientes da terapia intensiva¹¹³. Em relação aos fatores da coagulação, optamos pelo INR ao invés do TP por ser padronizado e largamente aceito na prática clínica. Nosso estudo encontrou valores de contagem de plaquetas, TP e TTPa alterados significativamente. A menor contagem de plaquetas e o prolongamento

de TP e TTPa, nos pacientes com CIVD, justificam-se porque há aumento de consumo tanto dos fatores da coagulação como das plaquetas. Isso é bem nítido quando acompanhamos esses pacientes nos dias seguintes à internação. No segundo e no terceiro dias, a contagem de plaquetas decresceu acentuadamente, comprovando o consumo da fase tardia. Essa queda na contagem de plaquetas parece ser muito sensível para o diagnóstico de CIVD, podendo significar contínua ativação das plaquetas pela grande produção trombina. Os prolongados tempos de coagulação podem refletir a depleção dos fatores da coagulação, sendo substanciada pelo prolongamento de TP, prolongamento de TTPa e diminuição na concentração plasmática do fibrinogênio. Entretanto, esses valores não são específicos, pois tanto o TP como TTPa podem revelar outras anormalidades como, por exemplo, deficiência de vitamina K. Embora o nível plasmático do fibrinogênio tenha sido estatisticamente significativo entre os pacientes com CIVD e os que não desenvolveram CIVD, o do fibrinogênio no grupo com CIVD esteve dentro da normalidade, à despeito da intensa atividade de coagulação. A razão para isso é que, o fibrinogênio sendo uma proteína de reação de fase aguda, encontra-se elevado nos pacientes com CIVD. Essa elevação é motivada pelo processo inflamatório agindo em conjunto com o processo da coagulação nos pacientes com CIVD, principalmente, naqueles do grupo sepse/choque séptico.

Na análise multivariada, a AT foi identificada como o melhor fator independente preditor de CIVD no primeiro dia de internação. Durante o desenvolvimento de CIVD, os níveis plasmáticos de AT diminuem, particularmente, nos pacientes com sepse/choque séptico. A causa dessa menor concentração plasmática é motivada por um consumo contínuo de complexos entre AT e fatores de coagulação

ativados e também por degradação promovida pela elastase dos neutrófilos. A diminuição dos níveis de AT na fase inicial de sepse e, principalmente, a rápida depleção de AT no choque séptico é um aspecto desfavorável no prognóstico da síndrome. Em um estudo de Fourrier *et al.*, estudando os níveis plasmáticos de AT <50% obtiveram melhor sensibilidade e especificidade⁵³. No nosso estudo, os pacientes que tiveram CIVD associada à sepse/choque apresentaram no primeiro dia de internação concentração sérica média de AT de 42,6%. Esse achado pode ser resultado de um estado de coagulação aumentado e de piora da síntese hepática por falência orgânica. A baixa concentração de AT no primeiro dia de internação indica que a depressão dos mecanismos inibidores da coagulação pode ter papel precoce e importante no desenvolvimento de trombose microvascular.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

A determinação dos marcadores da coagulação foi essencial para o diagnóstico da síndrome, e os testes de rotina da coagulação auxiliaram no diagnóstico e na evolução do quadro clínico.

Nosso estudo encontrou uma ocorrência de 20% para os pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva geral.

Por fim, demonstramos que a concentração sérica baixa de antitrombina na internação do paciente na UTI foi o melhor preditor precoce para o desenvolvimento de CIVD. Esse achado pode ter implicação relevante na evolução clínica, pois a intervenção precoce poderá mudar o prognóstico de CIVD.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referências bibliográficas

1. Dupuy M. Injections de matière cérébrale dans les veines. *Cir Med Paris* 1834;2:524. Apud
2. Scheneider CL. Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one the end results during placenta abruptio. *Surg Gynecol Obstet* 1951;92:27-34.
3. Ratnoff OD, Pritchard JA, Colopy JA. Hemorrhagic states during pregnancy. *N Engl J Méd* 1955;253:63-69.
4. Seegers WH, McCoy L, Marciniak E, et al. Theory of blood coagulation: applications in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Diath Haemorrhag* 1969;36(Supp):239-268.
5. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004;124:567-576.
6. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory syndrome. *Thromb Haemost* 1996 ;75 :224-228.
7. Siegel T, Seligsohn U, Aghai E, et al. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation(DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978;39:122-134.
8. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:149-176.

9. Ho LWW, Kam PCA and Thong CL. Disseminated intravascular coagulation. *Curr Anaesth Crit Care* 2005;16:151-161.
10. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 2006;10:222.
11. Levi M, ten Cate H : Disseminated intravascular coagulation : Current concepts. *N Engl J Med* 1999 ;341 :586-592.
12. Baglin T. Disseminated Intravascular Coagulation: diagnosis and treatment. *Br Med J* 1996;312:683-687.
13. Carr Jr ME . Disseminated intravascular coagulation: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Emerg Med* 1987;5:311-322.
14. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:3-9.
15. Bick RL, Arun B, Frenkel EP. Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Pathophysiology Mechanisms and Manifestations. Haemostasis* 1999;29:111-134.
16. Thys LG, de Boer JP, de Groot MCM, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med* 1993 ;19(Supp 1) :S8-S15.
17. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994 ;154 :26-34.
18. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999 ;82 :695-705.
19. Linder M, Muller-Berghaus G, Lasch HG, et al. Virus infection and blood coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1970;23:1-11.

20. McKay DG, Margaretten W. Disseminated intravascular coagulation in virus diseases. *Arch Intern Med* 1967;120:129-152.
21. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001 ;27 :585-592.
22. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood* 2000 ;96:2329-2337.
23. ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 1999 ;82:713-717.
24. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-1330.
25. Moore L. Hemostasis, transfusion, and alternatives in the perioperative period. In :Lake CL, Moore RA, eds. *Blood*. New York:Raven Press1995:153-178.
26. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. *Semin Thromb Hemostas* 1988;14:299-338.
27. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemostas* 1996;22:69-88.
28. Bick RL, Baker WF. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Pathol* 1992;6:1-24.
29. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000;28(Supp 9):S20-S24.

30. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Hemat Oncol Clin North Am* 1992;6:1259-1286.
31. Boneu B, Bes G, Pelzer H, Sie P, Boccalon H. D-dimers, thrombin antithrombin complexes and prothrombin fragments 1+2 : diagnostic value in clinically suspect deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1991 ;65:28-31.
32. Bruhn HD, Conard J, Manucci M, et al. Multicentric evaluation of a new assay for prothrombin fragment F 1+2 determination. *Thromb Haemostas* 1992;68:413-417.
33. Ceriello A, Giacomello R, Colatutto A, Taboga C, Gonano F. Increased prothrombin fragment 1+2 in Type I diabetic patients. *Haemostasis* 1992;22:50-51.
34. Okamoto K, Takaki A, Takeda S, Katoh H, Ohsato K. Coagulopathy in disseminated intravascular coagulation due to abdominal sepsis : determination of prothrombin fragment 1+2 and other markers. *Haemostasis* 1992 ;22 :17-24.
35. Pelzer H, Schwartz A, Stuber W. Determination of human prothrombin activation fragment 1+2 in plasma with an antibody against a synthetic peptide. *Thromb Haemostas* 1991 ;65 :153-159.
36. Hulka F, Mullins R, Frank E. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996 ;131 :923-927.
37. Sorenson JV, Jensen HP, Rahr HB, et al. Haemostatic activation in patients with head injury with and without simultaneous multiple trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1993 ;53 :659-665.

38. Schuster HP. Epilogue : Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombin III in Intensive Care Medicine : Pathophysiological Insights and Therapeutic Hopes. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1998 ;24:81-83.
39. Quick AJ. The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin. *Am J Physiol* 1938 ;123 :712-719.
40. Brikhous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH. The inhibition of blood clotting : An unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin to thrombin. *Am J Physiol* 1939 ;125 :683-687.
41. Fell C, Ivanovic N, Johnson SA, Seegers WH. Differentiation of plasma antithrombin activities. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;85:199-202.
42. Buller HR, Ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: Laboratory diagnosis, incidence, clinical implications and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989;87(Supp 3B):44S-48S.
43. Pizzo SV. Serpin receptor 1: a hepatic receptor that mediates the clearance of antithrombin III-proteinase complexes. *Am J Med*, 1989;87:10S-14S.
44. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*, 1997;77:408-423.
45. Blauhut B, Necek S, Kramar H, Vinazeer H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: A randomized study. *Thromb Res* 1985;39:81-89.
46. Yamanuchi T, Umeda F, Inoguchi I, Nawata H. Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:1404-1411.

47. Horie S, Ishii H, Kazama M. Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III-dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res* 1990;59:895-904.
48. Jochum M. Influence of high-dose antithrombin concentrate therapy on the release of cellular proteinases, cytokines and soluble adhesion molecules in acute inflammation. *Semin Hematol* 1995;32(Supp 2):19-32.
49. Kaneider NC, Reinisch CM, Dunzendorfer S, et al. Syndecan-4 mediates antithrombin-induced chemotaxis of human peripheral blood lymphocytes and monocytes. *J Cell Sci*, 2002;115:227-236.
50. Kaneider NC, Egger P, Dunzendorfer S, et al. Syndecan-4 as antithrombin receptor of human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;278:424-426.
51. Gritti D, Malinverno A, Gasparetto C, et al. Attenuation of leukocyte beta 2-integrin expression by antithrombin III. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2004;17:27-32.
52. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High dose antithrombin III in severe sepsis. *JAMA*;286:1869-1878.
53. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992;101:816-823.
54. Blauhut B, Kramar H, Vinazeer H, et al. Substitution therapy with antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982;27:271-278.
55. Hesselvik JF, Malm J, Dahlbäck B, et al: Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 1991;62:126-129.

56. Uchiba M, Okajima K, Okabe H, Takatsuki K. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol* 1996;270:L921-L930.
57. Mammen EF, Miyakawa T, Phillips TF, Assarian GS, Brown JM, Murano G. Human antithrombin concentrates and experimental disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemostas* 1985;11:373-383.
58. Wilson RF, Mammen EF, Robson MC, Heggors JP, Soullier G, De Poli PA. Antithrombin, prekallikrein, and fibronectin levels in surgical patients. *Arch Surg* 1986;121:635-640.
59. Marcum JA, McKenney JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparin-like molecules bound to the endothelium. *J Clin Invest* 1984;74:341-350.
60. Janmey PA, Erdile L, Bale MD, Ferry JD. Kinetics of fibrin oligomer formation observed by electron microscopy. *Biochemistry* 1983;22:4336-4340.
61. Olexa SA, Budzynski AZ. Evidence for four different polymerization sites involved in human fibrin formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1374-1378.
62. Olexa SA, Budzynski AZ. Localization of a fibrin polymerization site. *J Biol Chem* 1981;256:3544-3549.
63. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coag Fibrinolysis* 1997;8:257-267.
64. Brass EP, Forman WB, Edwards RV, Lindan O. Fibrin formation: the role of the fibrinogen-fibrin monomer complex. *Thromb Haemost* 1976;31:36-48.

65. Usero JL, Burguillo FJ, Izquierdo C, Del Arco A, Herraiez MA. The fibrinogen-fibrin complex: stoichiometry and negative cooperativity. *Thromb Res* 1985;39:379-386.
66. Soria J, Soria C, Ryckewaert JJ. A solid phase immuno enzymological assay for the measurement of fibrinopeptide A. *Thromb Res* 1980;20:425-435.
67. Amiral J, Walenga JM, Fareed J. Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinopeptide A. *Semin Hemost* 1984;10:228-242.
68. Stehle G, Harenberg J, Schmidt Gayk H, Zimmerman P. Fibrinopeptide A radioimmunoassay: a rapid and sensitive measurement of fibrin generation in vivo. *J Clin Chem Biochem* 1983;21:91-95.
69. MacGregor I, McLaughlin L. Measurement of soluble fibrin in variety of animal species. *Thromb Res* 1989;55:651-656.
70. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Markers of fibrin formation in colorectal surgery: fibrinopeptide A and soluble fibrin. *Thromb Res* 1996;81:569-576.
71. Phillips LL. Fibrin monomer as a test for intravascular coagulation. *Obstet Gynecol* 1975;45:124-128.
72. Bredbacka S, Blombäck M, Wiman B, Pelzer H. Laboratory methods for detecting disseminated intravascular coagulation (DIC): new aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:125-130.
73. Bredbacka S, Blombäck M, Wiman B, Pelzer H. Disseminated intravascular coagulation in neurosurgical patients: Diagnosis by laboratory methods. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992;4:128-133.

74. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:657-666.
75. Latallo ZS. Formation and detection of fibrinogen-derived complexes. *Thromb Diath Haemorrhag* 1975;34:677-685.
76. Gaffney P. D-dimer. History o the discovery, characterization and utility of this and other fibrin fragments. *Fibrinolysis* 1993;7(Supp 2):2-8.
77. Francis CW, Marder J. A molecular model of plasmic degradation of croo-linked fibrin. *Semin Thromb Hemostas* 1982;8:25-35.
78. Plow EF, Edgington TS. Surface markers of fibrinogen and its physiologic derivatives related by antibody probes. *Semin Thromb Hemostas* 1982;8:36-56.
79. Eisenberg PR. Does a negative D-dimer exclude trombosis? *Fibrinolysis* 1993;7(Supp 2):32-35.
80. Lane DA, Preston FE, Van Ross ME, Kakkar VV. Characterization of serum fibrinogen and fibrin fragments produced during disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1978;40:609-615.
81. Members of the Americam College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
82. Akamine N, Junior CJ, Knobel E. Fisiopatologia dos estados de choque. In: Elias Knobel, ed. *Conduatas no paciente grave*. 2^a ed. Atheneu,SP,1998;4:15.
83. Hollenberg SM, Kavinski CJ, Parrilo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Méd* 1999;131:47-59.

84. Nasi LA. Choque hipovolêmico. In: Choque, ed. Dias FS. 1ª ed. Edipucrs 2002;135-145.
85. Burne JRE, Maio RF, Maynard F, et al. Incidence, characteristics and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. Arch Surg 1993;128:596-599.
86. Knaus WA, Wagner DP, et al. APACHE II – a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-829.
87. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score described for organ dysfunction/failure). Intensive Care Med 1996;22:707-710.
88. Muller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. Thromb Haemost 1999;82:706-712.
89. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. Thromb Haemost 2004;91:812-818.
90. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2004;2:1924-1933.
91. Bouchama A, Hammami M, Haq A, Jackson J, Al-Sedairy S. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. Crit Care Med 1996;24:1173-1178.
92. Tank GJ. Similarity and synergy of trauma and sepsis: role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-B. Acta Anaesthesiol Sinica 1996;34:141-149.

93. Owings J, Gosselin M. Acquired antithrombin deficiency following severe traumatic injury. *Semin Thromb Hemostas* 1997;23 (Supl):17-24.
94. Gando S, Tede L, Kubota M. Post trauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992;20:594-600.
95. Miller RS, Weatherford DA, Stein D, Crane MM, Stein M. Antithrombin III and trauma patients: factors that determine low levels. *J Trauma* 1994;37:442-445.
96. Lampl L, Helm M, Specht A, Bock KH, Hartel W, Siefried E. Blood coagulation parameters as a prognostic factors in multiple trauma. *Zentralb Chir* 1994;119:683-689.
97. Gando S, Nakanishi Y, Tede I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relation to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1995;23:1835-42.
98. Scherer RU, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med* 1998;26:149-156.
99. Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, et al. Defibrination after brain tissue destruction. *N Engl J Med* 1974;290:1043-1047.
100. van der Sande JJ, Velthkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML. Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 1978;49:357-365.
101. Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, Haar FH, Gildenberg PL. Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognostic implications. *J Pediatrics* 1982;100:687-691.

102. Ueda S, Fujitsu H, Fujino H, Sekino T, Kuwabara T. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J Neurol Psychiatry* 1985;48:58-60.
103. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989;24:825-832.
104. Kearney TJ, Bentt L, Grode M, Lee S, Hiatt JR, Shabot MM. Coagulopathy and catecholamines in severe head injury. *J Trauma* 1992;32:608-612.
105. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004 ;32:2416-21.
106. Bredbacka S, Blomback M, Wiman B. Soluble fibrin: a predictor for the development and outcome of multiple organ failure. *Am J Hematol* 1994;46:289-294.
107. Okajima K, Uchiba M, Murkami K, Okabe H, Takatsuki K. Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996;51:186-191.
108. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: Guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000;28:1777-1780.
109. Carr JM, Mc Kinney M, Mc Donagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989;91:280-287.
110. Bick RL, Backer WE. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res* 1992;65:785-790.

111. Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996;51:255-260.
112. Mesters RM, Flork N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukopenic patients with sepsis. *Thromb Haemostas* 1996;75:902-907.
113. Chakraverty R, Davidson S, Pekks K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996;93:460-463.