

# Coagulação intravascular disseminada na gravidez – considerações, diagnóstico e manejo

## *Disseminated intravascular coagulation in pregnancy – considerations, diagnosis and management*

Luiz Alberto Bomjardim Porto<sup>1</sup>; Lucas Arthur Cordeiro Costa<sup>1</sup>; Leonardo Barbosa de Almeida Coelho<sup>1</sup>; Rafael Ferreira Simões<sup>1</sup>; Roger Lopes Souza<sup>1</sup>; Mateus Livio Damas<sup>1</sup>; Thales Dalber Alves Mattar<sup>1</sup>; Camila Milagres Macedo Pereira<sup>1</sup>; Evelyn Gisele Tasayco López<sup>2</sup>; William Schneider Krettli<sup>3</sup>

### RESUMO

A Síndrome de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é caracterizada por alteração das vias de ativação e controle da coagulação sanguínea gerando acúmulos de fibrina na micro-vasculatura, com consumo de plaquetas e fatores de coagulação. Pode resultar em falência orgânica múltipla e sangramento anormal. A gravidez caracteriza-se por estado de hipercoagulabilidade e por complicações como descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP que representam algumas das condições associadas à CIVD. Seu diagnóstico é feito baseado na suspeita clínica, conhecendo-se os fatores de risco associados e apoiando-se na propedêutica sugestiva de coagulopatia. A abordagem terapêutica consiste principalmente em tratar a anormalidade obstétrica de base. Mas podem ser necessárias as medidas de suporte e de reposição de elementos sanguíneos para a normalização da função hemostática. A CIVD, apesar de rara, figura como complicação obstétrica grave, que pode cursar com hemorragia intensa e levar a paciente ao óbito. Esta revisão propõe-se a sistematizar o conhecimento da CIVD para ajudar em seu manejo eficiente e estratégico.

**Palavras-chave:** Gravidez; Coagulação Intravascular Disseminada; Trombofilia; Fatores de Coagulação Sanguínea; Placenta; Anticoagulantes.

### ABSTRACT

*Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is a syndrome characterized by altered activation and control of blood coagulation pathways causing accumulation of fibrin in the micro-vasculature, consumption of platelets and coagulation factors, which may result in organ failure and abnormal bleeding. Pregnancy is known to be a hypercoagulable state and complications such as placental abruption, pre-eclampsia and HELLP syndrome are some of the conditions associated to the onset of DIC. The diagnosis is based on clinical suspicion and investigation of associated risk factors and supported by lab tests results suggestive of coagulopathy. Primary therapeutic management includes addressing the underlying obstetric disorder. However, additional supportive treatment and blood transfusion may be necessary to repair haemostatic function. Therefore, despite its rare incidence, DIC figures as a very serious obstetric complication that can cause massive bleeding and lead to patient's death. This review aims to systematize the knowledge of this entity to allow an efficient and strategic management.*

**Key words:** Pregnancy; Disseminated Intravascular Coagulation; Thrombophilia; Blood Coagulation Factors; Placenta; Anticoagulants.

<sup>1</sup> Acadêmicos do décimo período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),  
<sup>2</sup> Residente de Ginecologia do Hospital Júlia Kubitschek  
<sup>3</sup> Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina UFMG, Mestre em Ginecologia-Obstetria.

*Instituição:*  
Departamento de Ginecologia e Obstetria da UFMG

*Endereço para correspondência:*  
William Schneider Krettli  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Avenida Professor Alfredo Balena 190  
Santa Efigênia  
Cep 30130-100  
Email: luizalbertobp@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A CIVD está entre as raras situações da prática obstétrica que requerem imediata atuação médica sob pena de risco de morte materna. É definida como coagulopatia complexa resultante da ativação simultânea livre e desproporcional da cascata de coagulação e do sistema fibrinolítico.<sup>1,2</sup>

Durante a gestação, ocorre hipercoagulação fisiológica, decorrente de aumento dos fatores de coagulação, com exceção dos fatores XIII e XI.<sup>3</sup> Parece haver aumento da ativação dos mecanismos plaquetários, fibrinolíticos e da coagulação *in vivo*. Observa-se aumento significativo do fibrinopeptídeo A,  $\beta$ -tromboglobulina, fator plaquetário IV, associado a produtos de degradação do fibrinogênio (fibrina), podendo servir a CIVD gestacional para a manutenção da interface uteroplacentária. A CIVD pode ocorrer se esse estado hipercoagulativo fisiológico se associar a um novo fator desencadeante.

A coagulopatia de consumo é quase sempre observada como complicação de algum processo patológico subjacente. A identificação e a eliminação imediatas da origem da coagulopatia é prioridade em seu tratamento.<sup>4</sup>

O consumo dos fatores procoagulantes e a ativação do sistema fibrinolítico resultam em: hemorragia; produção sistêmica de monômeros/polímeros de fibrina, organizados em trombos; ativação do sistema das cininas e do sistema complemento; e de hemólise.<sup>5</sup>

O diagnóstico pode basear-se na presença de hematomas em locais de punção venosa ou em mucosas, lise eritrocitária, hemorragia, e possivelmente atonia uterina, hipotensão, e oligúria. Alguns testes laboratoriais estão disponíveis para diagnóstico, como: tempo de coagulação, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado (PTT), fibrinogênio, contagem de trombócitos, produtos da degradação do fibrinogênio (FSP) e atividade de antitrombina III.<sup>3</sup>

O tratamento da CIVD consiste em reposição de volume, sangue e fatores de coagulação e suporte cardiovascular e respiratório.<sup>6</sup>

As consequências da CIVD podem ser choque hipovolêmico, necrose e isquemia de órgãos vitais. Pode haver sequelas do depósito de fibrina nos órgãos vitais como pulmões, rins, glândula pituitária.<sup>7</sup>

## CONDIÇÕES GESTACIONAIS ASSOCIADAS

Descolamento Prematuro de Placenta: sua incidência é estimada em 1:250 nascimentos, com mortalidade perinatal maior que 20%.<sup>8</sup> Os defeitos coagulativos graves ocorrem raramente, a não ser que a separação placentária seja significativa o suficiente para causar morte fetal, caso em que se pode estimar a perda mínima de 2500 mL de sangue.<sup>9</sup>

A CIVD resulta do consumo sistêmico de fatores de coagulação associado à ativação local do sistema fibrinolítico, devido ao lançamento contínuo de tromboplastina do trofoblasto para a circulação sistêmica causando a direta ativação da prototrombinase.<sup>2</sup>

*Embolismo Amniótico*: constitui-se em evento grave, com incidência de 1:20.000 a 1:30.000 nascimentos.<sup>10</sup> A mortalidade materna ultrapassa 86%.<sup>10</sup> A paciente usualmente desenvolve múltiplos sinais e sintomas incluindo ansiedade, dispneia, broncoespasmo, tosse, vômitos, cianose, alteração de consciência, convulsão e choque. O mecanismo da CIVD é a ativação do fator X, encontrado no líquido amniótico e que promove a liberação de tromboplastina tissular.<sup>10</sup>

*Sepse por Endotoxinas*: a sepsse obstétrica ocorre principalmente devido a aborto séptico, infecção intra-amniótica, ou endometrite pós-parto. Nesses casos, o desenvolvimento de CIVD é devido à direta ativação da cascata de coagulação associada à inibição do sistema fibrinolítico por endotoxinas liberadas pelos microorganismos.<sup>2</sup>

*Feto Morto Retido*: causa CIVD crônica relacionada à entrada na circulação de tromboplastina do feto morto<sup>6</sup>. Ocorre o consumo de fibrina na placenta e no compartimento intravascular. O organismo materno consegue, inicialmente, compensar o consumo de fibrinogênio para depois apresentar manifestações de coagulopatia grave. Nessa condição, a CIVD é rara, a menos que o feto morto apresente-se retido por cinco semanas ou mais.<sup>3</sup>

*Pré-eclâmpsia*: algumas pacientes com pré-eclâmpsia e síndrome HELLP mostram evidências de CIVD compensada que pode participar da fisiopatologia dessas entidades. Esse é o estado de coagulação intravascular crônico. A fisiopatologia da CIVD, nesse caso, está ligada ao fato de que, ao contrário da gravidez normal, o aumento do complexo trombina-antitrombina III é acompanhado por decréscimo da antitrombina III e da contagem plaquetária associados ao aumento do dímero D.<sup>11</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pode ser observada sintomatologia de resposta inflamatória sistêmica, como febre, hipotensão, acidose, manifestações de sangramento difuso e sinais de trombose.

Podem ocorrer, entre os efeitos dos fenômenos trombóticos, diminuição da consciência, delírio, e coma; isquemia focal cutânea, e gangrena; oligúria, azotemia, síndrome da angústia respiratória do adulto; ulceração gástrica aguda e anemia hemolítica. As consequências dos fenômenos hemorrágicos são a ocorrência de equimoses cutâneas, petéquias em sítios de venopunção, epistaxe mucosa, gengivorragia, hematúria, hematêmese, melena e hemorragia intracraniana.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na clínica associada com os exames complementares indicativos de coagulopatia. Não existe um só teste laboratorial que inclua ou exclua o diagnóstico de CIVD. Diante do risco de morte, o diagnóstico preliminar pode ser feito sem a necessidade de exames complementares.<sup>12</sup>

Na CIVD, é preciso estar atento para o fato de que os testes laboratoriais podem apresentar valores diferentes durante o curso patológico. Pode ser usada, para diagnosticar a CIVD, a combinação de testes em pacientes com suspeita de alterações da coagulação CIVD.<sup>13</sup>

Avaliações de rastreamento para função hemostática provêm importante evidência do grau de consumo e ativação dos fatores de coagulação.<sup>14</sup> A extensão da formação de fibrina pode ser indiretamente aferida por meio da mensuração de sua lise, com análises como a do dímero-D de fibrina.<sup>12</sup>

O prolongamento do TP e do TTPa reflete o consumo dos fatores da coagulação. O resultado normal desses exames, entretanto, não exclui a presença de CIVD.<sup>15</sup>

O TTPa reflete a hipofibrinogemia, que pode aparecer em casos mais graves. É sabido que o TTPa altera-se mediante ação dos produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio (PDFs) sobre o fibrinogênio. A dosagem do fibrinogênio plasmático está indicada embora, em fases iniciais da patologia, os níveis possam estar normais ou mesmo aumentados.<sup>15</sup>

As plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> são vistas em 98% dos casos de CIVD.<sup>16</sup>

Os exames quantitativos de dímeros-D têm se mostrado mais sensíveis que a dosagem de PDFs. Níveis normais de dímero-D têm alto valor preditivo negativo para a presença de degradação intravascular de fibrina.<sup>15</sup> O fibrinogênio é também degradado em regiões extravasculares; por isso, a elevação dos PDFs dos dímeros-D não implica necessariamente na presença de fibrinólise intravascular.

Os PDFs são de metabolização hepática e excreção renal.<sup>17</sup> Os exames para detecção de PDFs ou de D-dímero também podem ser úteis para diferenciar a CIVD de outras entidades plaquetopênicas ou que prolongam o tempo de coagulação.<sup>11</sup>

O esfregaço de sangue periférico pode ser usado, na suspeita de CIVD. A identificação de esquizócitos pode ser indicativa de púrpura trombocitopênica, pré-eclâmpsia e outras causas de trombose microvascular.<sup>13</sup>

Os resultados de exames laboratoriais rotineiramente dentro da faixa da normalidade devem ser analisados com cuidado. A realização desses exames de maneira seriada permite melhor avaliação da evolução da CIVD.<sup>15,18</sup>

O diagnóstico de CIVD pode ser ajudado pela valorização de dados clínicos por intermédio de uma escala (> 5).<sup>19</sup> Há grande acurácia dessa escala para o estabelecimento do diagnóstico de CIVD. A presença de uma doença de base sabidamente associada à CIVD é passo do algoritmo e condição *sine qua non* para sua execução. A escala deve ser calculada diariamente para caracterizar a gravidade e a evolução da CIVD.<sup>19</sup>

## TRATAMENTO

Os fundamentos do tratamento da CIVD ainda carecem de evidências seguras. É fundamental o tratamento da doença de base<sup>20</sup>, enquanto são constituídas estratégias de suporte visando especificamente abordar as alterações da coagulação. A administração de fluidos, antibioticoterapia, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácidosbásicos, suporte ventilatório e cardiocirculatório, devem ser realizados caso seja necessário.<sup>20</sup> Podem ser implementadas também medidas anticoagulantes, de reposição de plasma e de plaquetas, além de inibidores fisiológicos da coagulação.<sup>20</sup>

Anticoagulantes: a heparina pode inibir a ativação da coagulação relacionada a causas como sep-

ticemia; entretanto, apenas estudos não controlados demonstraram seu benefício.<sup>20</sup> A heparina não fracionada e a de baixo peso molecular podem ser usadas na profilaxia do tromboembolismo nos pacientes com CIVD. As grandes doses devem ser reservadas a pacientes com intensa deposição de fibrina ou tromboembolismo. Seu uso é discutível para pacientes que apresentam sangramento ativo ou com alto risco.<sup>20</sup> A hirudina e outros medicamentos inibidores da trombina não dependentes da AT podem ser benéficos em pacientes com CIVD. Apesar de seu amplo uso, não existem estudos clínicos que autorizem sistematicamente seu uso, sendo o risco de sangramento um fator limitante.<sup>20</sup>

Transfusão de plasma e plaquetas: deve ser feita com base nas manifestações clínicas em associação com a propeidética complementar. Parece ser boa opção para pacientes com sangramento ativo, a serem submetidas a procedimento invasivo e com alto risco de sangramentos.<sup>20</sup> Não há justificativa para administração de fatores de coagulação ou plasma se não há hemorragia associada. A administração de plasma fresco congelado pode ser útil na presença de sangramento ativo e de prolongamento do TP e do PTTa.<sup>18</sup>

A administração de complexo concentrado de protrombina deve ser tentada, caso haja impossibilidade de transfusão de plasma fresco congelado por sobrecarga de fluidos.<sup>18</sup>

As deficiências específicas em fibrinogênio podem ser corrigidas com administração de concentrados de fibrinogênio purificado ou crioprecipitados. Espera-se o ajuste do fibrinogênio plasmático para 1 g/L com a administração de 3 g de concentrado.<sup>18</sup>

*Concentrado de inibidores da coagulação:* o uso da PC, um anticoagulante natural que promove fibrinólise, inibe a trombose e a inflamação, atuando como importante modulador desses processos em pacientes sépticos. Foi eficiente em diminuir a mortalidade em pacientes com septicemia grave e evidências de disfunção de múltiplos órgãos. A antitrombina foi estudada em modelos animais e em humanos. O uso de concentrados de antitrombina mostrou-se como solução promissora, porém não existem estudos clínicos adequadamente delineados que mostrem sua eficácia a ponto de autorizar seu uso na rotina terapêutica de pacientes com CIVD.<sup>20</sup> Os concentrados de antitrombina ou placebo foram administrados a pacientes com pré-eclâmpsia grave, em associação com heparina não fracionada sob infusão contínua,

refletindo em melhora sensível no grupo tratado, tanto em termos de pontuação no perfil biofísico quanto nos parâmetros de coagulação.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

A CIVD, apesar de rara, constitui parte do universo de complicações obstétricas. Sua presença deve ser de reconhecimento médico para ser prevenida, diagnosticada e tratada. É importante ressaltar que o diagnóstico é clínico e os exames complementares têm a função de definir a conduta.

## AGRADECIMENTOS

Expressamos nossa satisfação e gratidão pela oportunidade de participar da VII Semana Acadêmica de Medicina de Urgência, importante para nosso aprendizado médico e pessoal. Agradecemos ao professor William Schneider Krettli, pela orientação e, ao professor Ênio Pietra, pelo entusiasmo em promover entre nós o espírito científico.

## REFERÊNCIAS

1. Baglan T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ*. 1996; 312:683-7.
2. Faulkner WR. Laboratory diagnosis of DIC. *Lab Reg*. 1995; 17:1-5.
3. Finley BE. Acute coagulopathy in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1989; 73:723-43.
4. Resende J. *Obstetricia*. 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
5. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Disseminated intravascular coagulopathy in pregnancy: thorough comprehension of etiology and management reduce obstetrician's stress. *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 263:126-30.
6. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol*. 1998; 59:65-73.
7. Alexopoulos E, Tambakoudis P, Bili H, Sakellariou G, Mantalenakis S, Papadimitrou M. Acute renal failure in pregnancy. *Ren Fail*. 1993; 15:609-13.
8. Karegard M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruption placentae in Sweden. *Obstet Gynecol*. 1986; 67:523-6.
9. Pritchard JA. Hematological problems associated with delivery, placental abruption, retained dead fetus and amniotic fluid embolism. *Clin Hematol*. 1973; 2:563-8.
10. Lurie S. Amniotic Fluid Embolism. A Review. *Isr J Obstet Gynecol*. 1990; 1:202-5.

11. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol*. 1989; 91:280-7.
  12. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009; 145, 24-33.
  13. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost*. 1996; 22:69-88.
  14. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost*. 1998; 24:3-18.
  15. Pintão MCT, Franco RF. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2001; 34: 282-91.
  16. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002; 30:753-6.
  17. Nakamura Y, Tomura S, Tachibana K, Chida Y, Marumo F. Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1992; 38:90-6.
  18. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood*. 2009; 23:167-76.
  19. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:604-6.
  20. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004; 32:2416-21.
-