

Coagulação e choque

VINICIO ELIA SOARES

Clínica São Vicente e Hospital Municipal Miguel Couto

INTRODUÇÃO

O choque é uma síndrome clínica com o substrato fisiopatológico de perfusão tisular e utilização de oxigênio inadequadas para um determinado nível de demanda metabólica e tem como consequência o comprometimento da função de sistemas orgânicos.

A coagulação é um dos sistemas que, em maior ou menor grau, freqüentemente encontra-se comprometido no choque.

Embora boa parte dos estudos que estabelecem relações entre o choque e o sistema da coagulação digam respeito ao choque com dinâmica distributiva e a mediadores da resposta inflamatória sistêmica, virtualmente todos os tipos de choque podem desencadear distúrbios da coagulação.

Julgamos importante salientar que os padrões hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo e distributivo do choque podem estar, já no início da apresentação do choque ou ao longo do curso do mesmo, intimamente inter-relacionados.

CONCEITOS BÁSICOS

Em condições normais existe um perfeito equilíbrio entre complexos mecanismos fisiológicos coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos endógenos (tabela 1).

Mecanismos anticoagulantes operam para manter a fluidez do sangue na circulação. Injúrias da superfície vascular ativam mecanismos coagulantes que impedem o sangramento (hemostasia) assim como também deflagram mecanismos anticoagulantes e fibrinolíticos que restringem o processo de coagulação

TABELA1.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS COAGULANTES, ANTICOAGULANTES E FIBRINOLÍTICOS ENDÓGENOS

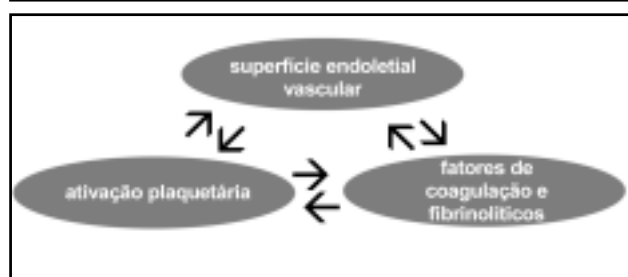
Mecanismos coagulantes	Mecanismos anticoagulantes e fibrinolíticos
hemostasia primária ⇒ superfície endotelial vascular ⇒ plaquetas ⇒ fibrinogênio ⇒ fator de von Willebrand ⇒ íon cálcio	anticoagulantes de ocorrência natural ⇒ antitrombina III ⇒ proteína C da coagulação ⇒ proteína S da coagulação ⇒ trombomodulina ⇒ inibidor da via do fator tecidual
hemostasia secundária ⇒ proteínas da coagulação ⇒ inibidores de proteases ⇒ fosfolipídios ⇒ íon cálcio	sistema fibrinolítico endógeno ⇒ ativador do plasminogênio tecidual ⇒ plasminogênio / plasmina

ao local da injúria vascular e impedem sua extensão sistêmica.

Processos patológicos e intervenções terapêuticas podem alterar este complexo equilíbrio fisiológico e terem como conseqüência manifestações hemorrágicas e / ou trombóticas.

Embora os mecanismos que regulam a coagulação sejam classicamente abordados como compartimentos com propostas didáticas, é fundamental a compreensão da natureza integrada desses mecanismos tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (figura 1).

FIGURA 1. NATUREZA INTEGRADA DOS MECANISMOS COAGULANTES, ANTICOAGULANTES E FIBRINOLÍTICOS.



Sabe-se atualmente que o endotélio da superfície vascular representa muito mais que uma simples barreira protetora. Ele é na realidade um sistema orgânico com múltiplas funções fisiológicas e desempenha um papel fundamental na regulação do equilíbrio de mecanismos da coagulação sanguínea e da reatividade vascular (figura 2).

A ativação plaquetária é outra etapa básica da hemostasia. A formação de agregados plaquetários passa por adesão e agregação plaquetária e também

por interações entre plaquetas com a superfície endotelial vascular e com proteínas plasmáticas da coagulação.

As plaquetas são ativadas por diversos fatores que culminam na via final comum do receptor glicoprotéico IIb/IIIa da superfície plaquetária. Este receptor ativado proporciona a formação de agregados plaquetários através de pontes de fibrina entre as plaquetas. O fator de von Willebrand desempenha um papel fundamental nesta fase, não apenas na interação das plaquetas entre si, mas também, entre plaquetas e superfície endotelial vascular (figura 3).

A ativação plaquetária e conseqüentemente processos de coagulação e trombose, podem ser, em maior ou menor grau, inibidos por vias seletivas dependentes de tromboxane A₂ (com AAS), ADP (com ticlopidina ou clopidogrel) e trombina (com heparina ou outros inibidores da trombina), A via final comum de ativação pode ser inibida com abciximab, tirofiban ou eptifibatide, drogas essas inibidoras do receptor glicoprotéico IIb/IIIa (figura 3).

Os mecanismos de coagulação envolvem diversas e complexas reações bioquímicas sucessivas de conversão de proteínas inativas para suas formas ativas com a participação de co-fatores como cálcio e fosfolipídios (cascata da coagulação).

Reações bioquímicas da via intrínseca da cascata da coagulação têm início a partir de fatores de contato. Como generalização de conceitos podemos considerar que esta via pode ser avaliada através de exames de laboratório com a determinação do aPTT. Esta via pode ser em maior ou menor grau inibida com anticoagulantes de ocorrência natural (proteínas C e S da coagulação, antitrombina III) e pela ação farmacológica da heparina (figura 4).

FIGURA 2.
PAPEL FISIOLÓGICO DO ENDOTÉLIO DA SUPERFÍCIE VASCULAR.

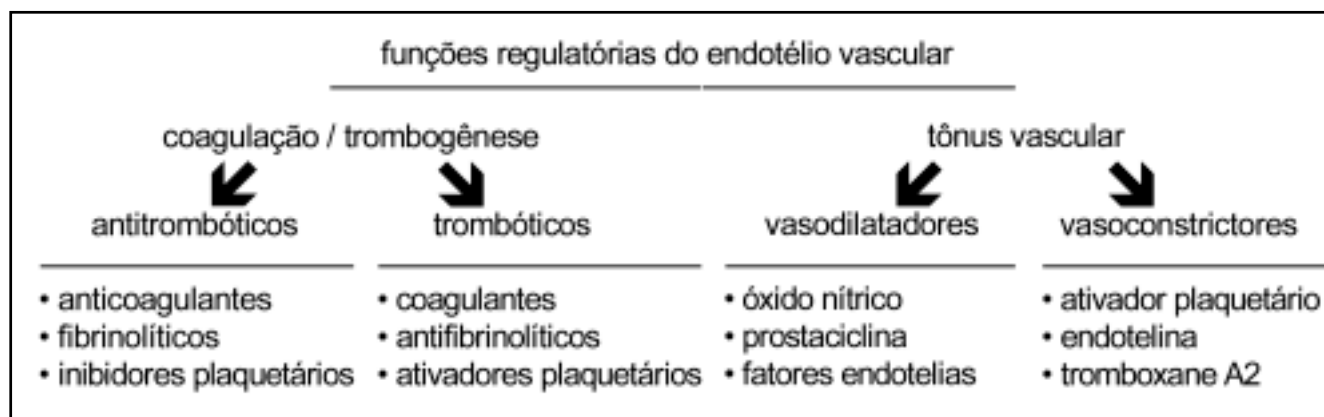
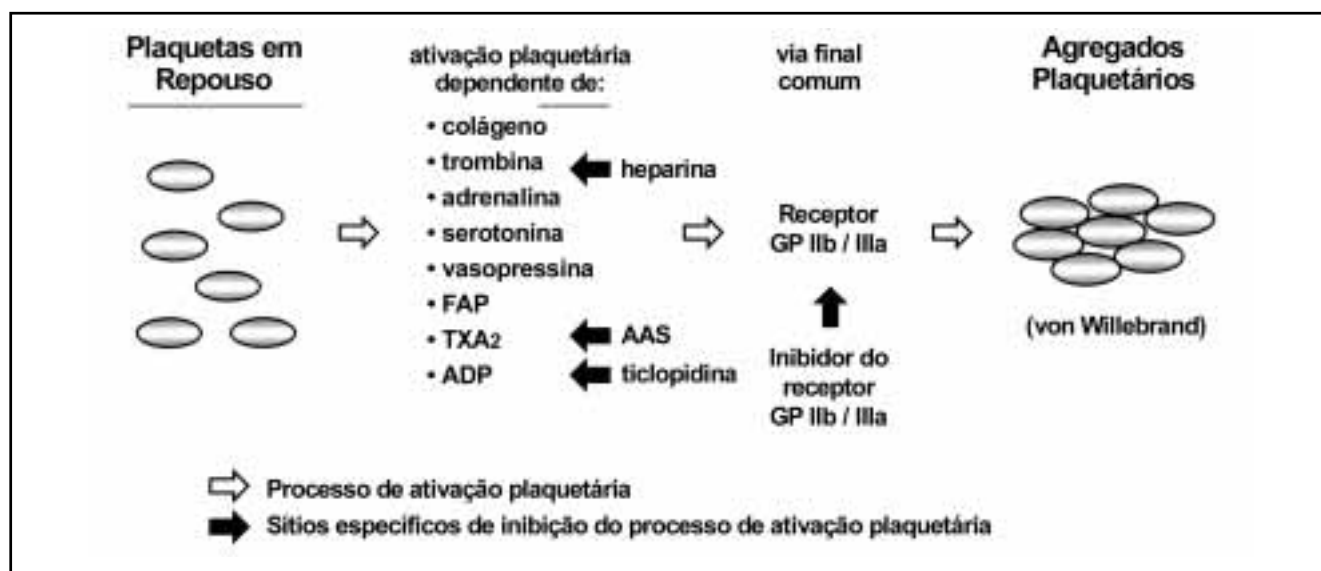


FIGURA 3.
ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA E SÍTIOS ESPECÍFICOS DE INIBIÇÃO DO PROCESSO DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA.



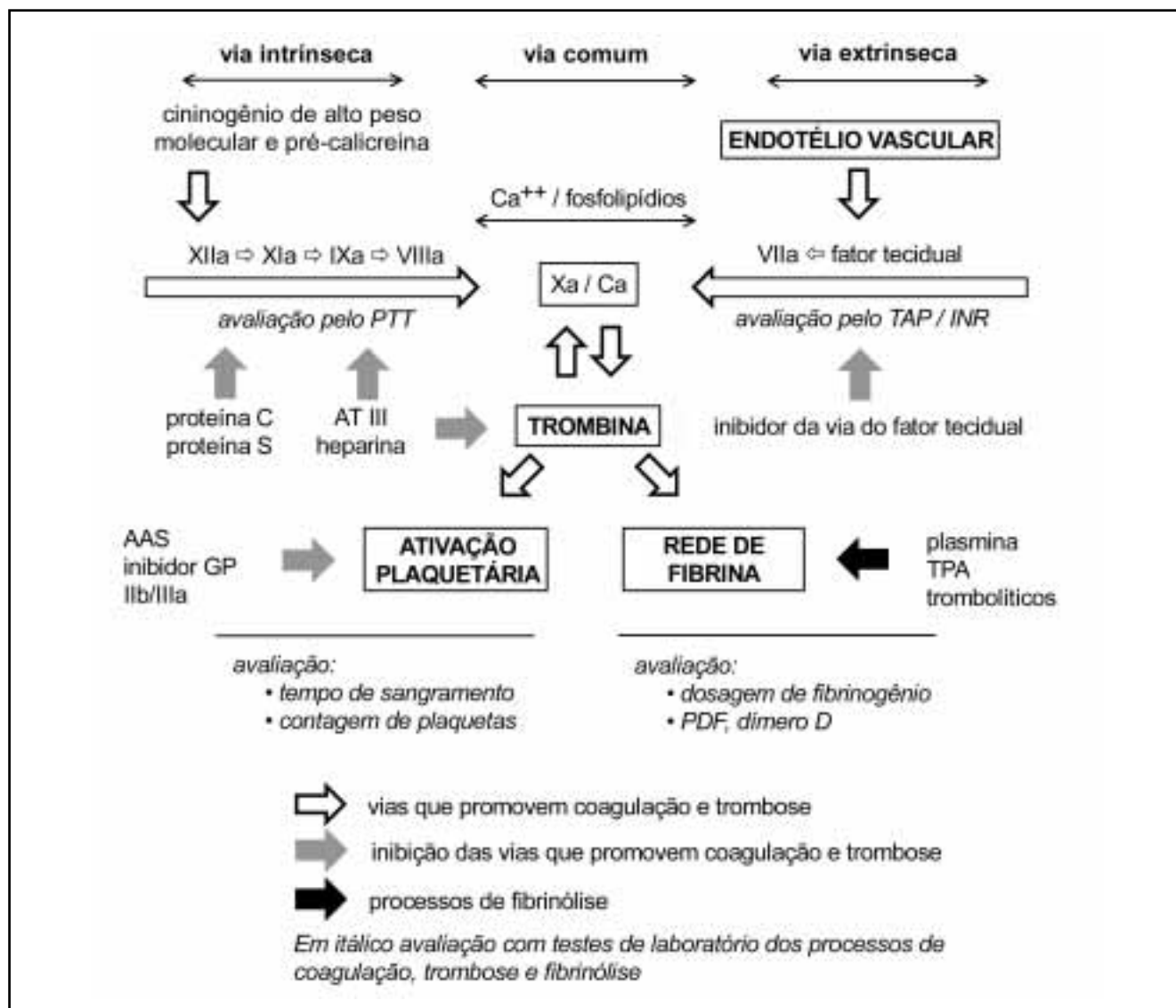
Fatores de expressão da superfície endotelial vascular iniciam a via extrínseca da cascata de coagulação. Também como generalização, esta via pode ser avaliada através de exames de laboratório com a determinação do TAP. Inibidores da via do fator tecidual inibem a via extrínseca da cascata de coagulação (figura 4).

Tanto a via intrínseca quanto a via extrínseca convergem para a via comum da cascata da coagulação que tem na geração de trombina uma etapa rigorosamente fundamental pois a trombina perpetua as vias intrínsecas e extrínsecas da coagulação, converte o fibrinogênio para formação da rede de fibrina, promove ativação plaquetária além de deflagar resposta inflamatória vascular e ativação de citocinas, um importante elo de ligação entre

coagulação, choque, infecção e resposta inflamatória sistêmica (figura 4).

A degradação da rede de fibrina é secundária a conversão do plasminogênio à plasmina, ativação do plasminogênio tecidual por vias endógenas ou ação terapêutica de agentes trombolíticos. O processo de degradação da fibrina e do fibrinogênio podem ser avaliados pelo laboratório com determinação de fibrinogênio sérico, produtos de degradação da fibrina e dímero D. Produtos de degradação de fibrina são inespecíficos e refletem a proteólise tanto de fibrina quanto de fibrinogênio. Elevação do dímero D é específica para degradação da fibrina, o que significa dizer que houve conversão do fibrinogênio para fibrina e ação da proteolítica da plasmina (figura 4).

FIGURA 4.
RELAÇÕES ENTRE A CASCATA DA COAGULAÇÃO (VIAS INTRÍNSECA, EXTRÍNSECA E COMUM), GERAÇÃO DE TROMBINA, ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA E FORMAÇÃO DA REDE DE FIBRINA. TAMBÉM SÃO DEMONSTRADOS SUCINTAMENTE MECANISMOS DE INIBIÇÃO DAS VIAS QUE PROMOVEM COAGULAÇÃO E TROMBOSE, PROCESSOS DE FIBRINÓLISE E TESTES PARA AVALIAÇÃO LABORATORIAL.



ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Distúrbios da coagulação, com diferentes magnitudes de expressão, se apresentam como importantes e freqüentes manifestações em pacientes críticos, particularmente nos cenários clínicos de choque, sepse, síndrome de angústia respiratória aguda e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.

Hipoperfusão, acidose e hipoxemia sistêmicas produzem estados de hipercoagulabilidade e favorecem a agregação plaquetária intravascular. Além disso, a hipoperfusão regional esplâncnica pode

contribuir para distúrbios da coagulação em virtude da limitação da função reticuloendotelial por alterações do metabolismo hepático. A síntese hepática de proteínas da coagulação também pode estar comprometida no choque.

Distúrbios da coagulação e choque, principalmente na sepse, têm bases fisiopatológicas nas inter-relações entre mediadores da resposta inflamatória e mecanismos da coagulação e fibrinólise sanguínea. Essas inter-relações podem ter bases filogenéticas. Muitas espécies invertebradas não apresentam células fagocíticas e plaquetárias diferenciadas e, mediante

injúrias e infecção, ativam vias comuns de resposta inflamatória e de coagulação. Em humanos, toxinas bacterianas (endotoxinas e exotoxinas) além de outros fatores, infecciosos ou não, deflagam resposta inflamatória e mecanismos de coagulação e fibrinólise, que, por sua vez, potencializam-se entre si (figura 5).

A formação de trombos em pequenos e médios vasos é uma importante conseqüência das inter-relações entre os mediadores da resposta inflamatória e os mecanismos de coagulação e fibrinólise. Esses fenômenos trombóticos contribuem para a inadequação entre transporte, consumo e extração de oxigênio e estão relacionados ao desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (figura 6).

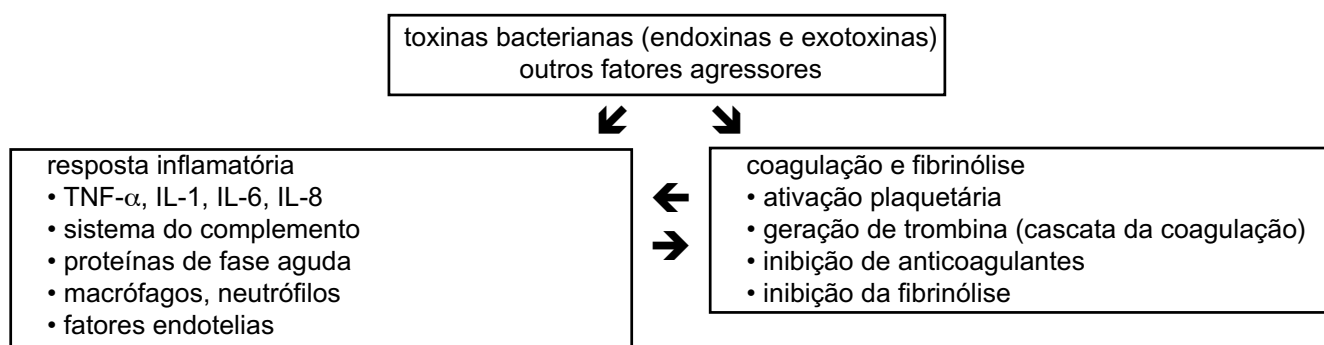
A resposta inflamatória vascular com alteração da permeabilidade capilar também é um fator que contribuiu para a alteração das funções orgânicas. A trombina, como já salientado anteriormente, vale ressaltar, desempenha um importante papel na resposta inflamatória vascular.

Uma detalhada apresentação das complexas inter-relações entre resposta inflamatórias e mecanismos da coagulação e fibrinólise está além da proposta desta revisão. Alguns tópicos de interesse sobre este tema são entretanto sumariamente apresentadas na tabela 2.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

A coagulação intravascular disseminada é uma forma clássica de apresentação de distúrbios de coagulação no choque. Ela não é entretanto exclusiva do choque. Inúmeras outras condições clínicas podem estar associadas à coagulação intravascular disseminada (tabela 3).

FIGURA 5.
INTER-RELAÇÕES ENTRE AGENTES AGRESSORES, RESPOSTA INFLAMATÓRIA, COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE.



TNF - fator de necrose tumoral IL – interleucina

A ocorrência de coagulação intravascular disseminada no choque tem significado de pior prognóstico. Estudos de caráter retrospectivo evidenciam maior mortalidade quando a coagulação intravascular é diagnóstica em pacientes críticos.

As manifestações clínicas da coagulação intravascular disseminada são conseqüentes, como já mencionado, de hipoperfusão, acidose, hipóxia e de interações entre mediadores da resposta inflamatória e mecanismos de coagulação e fibrinólise. As apresentações clínicas da coagulação intravascular disseminada se caracterizam por fenômenos hemorrágicos e trombose vascular que, por sua vez, contribui para o desenvolvimento da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (figura 7).

TABELA 3.
CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS À COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA.

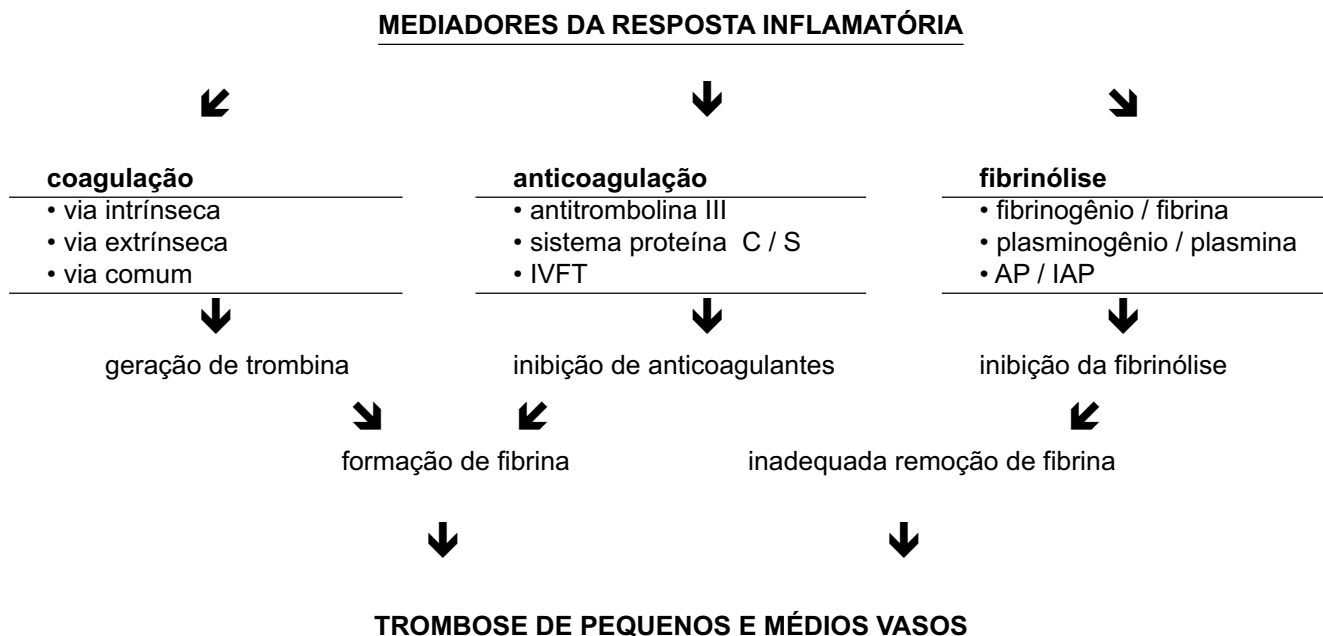
- ⇒ choque, sepse, trauma, injúrias térmicas
- ⇒ tumores sólidos, doenças mieloproliferativas
- ⇒ complicações obstétricas
- ⇒ toxinas, drogas, reações alérgicas, doenças imunológicas
- ⇒ hemólise microangiopática, reações transfusionais
- ⇒ vasculites, aneurisma de aorta, hemangiomas gigantes

O diagnóstico da coagulação intravascular disseminada é baseado na presença de uma condição clínica que predisponha o paciente a esse distúrbio e também deve levar em consideração a análise conjunta de vários testes laboratoriais da coagulação (tabela 4).

TABELA 2.
EFEITOS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS SOBRE A COAGULAÇÃO.

Efeitos coagulantes dos mediadores da resposta inflamatória	Efeitos inflamatórios de mecanismos da coagulação
<p>citoquinas pró-inflamatórias</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ aumento de fatores teciduais de coagulação ⇒ redução de trombomodulina ⇒ redução do receptor endotelial da proteína C ⇒ aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) 	<p>geração de trombina</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ expressão de P-selectina e E-selectina ⇒ expressão do fator de ativação plaquetária ⇒ liberação de histamina e bradicinina ⇒ interação entre endotélio e neutrófilos ⇒ expressão do fator de inibição de fibrinólise
<p>componentes do complemento</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ ativação de fatores de contato ⇒ efeito coagulante do dano de membranas celulares 	<p>redução de antitrombina</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ perda da síntese de prostaciclina ⇒ aumento da síntese de citoquinas ⇒ aumento da agregação de neutrófilos
<p>proteínas de fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ alfa1 antitripsina reduz a proteína C ativada ⇒ proteína C reativa promove expressão de fatores teciduais ⇒ C4b limita as ações das proteínas C e S ⇒ elevação dos níveis séricos de fibrinogênio 	<p>redução de proteína C</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ promoção de expressão de E-selectina ⇒ geração de citoquinas ⇒ aumento da agregação de neutrófilos
<p>neutrófilos</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ elastase degrada a antitrombina ⇒ redução de trombomodulina ⇒ oclusão microcirculatória por agregados de neutrófilos 	<p>fibrinólise ativada por trombina</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ degradação de C5a <p>ativação plaquetária</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ aderência de neutrófilos promovida pela P-selectina
<p>ativação do endotélio vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ ativação plaquetária promovida pela P-selectina ⇒ ação coagulante da superfície endotelial 	<p>ativação do endotélio vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ aderência de neutrófilos e monócitos ⇒ ativação do sistema do complemento ⇒ geração de citoquinas pró-inflamatórias

FIGURA 6.
MEDIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA, COAGULAÇÃO, FIBRINÓLISE E TROMBOSE VASCULAR.



IVFT inibidor da via do fator tecidual AP ativador do plasminogênio tecidual IAP inibidor do ativador do plasminogênio tecidual

TABELA 4.
DIAGNÓSTICO DA COAGULAÇÃO
INTRAVASCULAR DISSEMINADA.

Condição clínica que predisponha ao distúrbio

Exames de laboratório

- ⇒ plaquetopenia (geralmente < 100.000 mm³ ou com rápido declínio)
- ⇒ aumento do aPTT e aumento do INR (redução percentual da atividade de protrombina)
- ⇒ aumento de produtos de degradação da fibrina e do dímero D
- ⇒ redução da atividade de antitrombina III e da proteína C da coagulação

Observações:

- ⇒ redução dos níveis séricos de fibrinogênio em fases mais avançadas
 - ⇒ elevação dos níveis séricos de fibrinogênio em fases iniciais (proteína de fase aguda)
 - ⇒ o exame do sangue periférico pode apresentar fragmentos de hemácias (esquistócitos) que refletem processo microangiopático
-

A análise conjunta de vários testes laboratoriais da coagulação também auxilia no diagnóstico diferencial de outros distúrbios de coagulação (tabela 5).

Na abordagem terapêutica da coagulação intravascular disseminada é fundamental o tratamento da causa básica do distúrbio. As demais medidas são consideradas de suporte e devem ser individualizadas levando em conta se a manifestação clínica mais importante na oportunidade da abordagem é de sangramento ou de trombose vascular.

O emprego de heparina na coagulação intravascular disseminada ainda é polêmico. Essa medida provavelmente oferece benefício aos pacientes que tem evidentes fenômenos trombóticos. Quando utilizada a heparina deve ser administrada em infusão venosa contínua de 300 a 500 U / h.

A hemoterapia com concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado pode agravar a coagulação intravascular disseminada ("lenha na fogueira" quando consideramos a fisiopatogenia do processo). Essas medidas de reposição entretanto se mostram eficientes em pacientes com significativa redução de plaquetas e níveis séricos de fatores de coagulação que tenham manifestação hemorrágicas ou que apresentem alto risco de hemorragia (nos casos por exemplo de procedimentos cirúrgicos). A reposição com concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado não deve ter caráter profilático e não deve

ser baseada apenas em determinações séricas de plaquetas ou de outros exames laboratoriais da coagulação.

Uma regra prática para a reposição de plaquetas, quando indicada, é a de se empregar 1 concentrado para cada 10 kg de peso do paciente. Pode ser necessário repetição da reposição até quatro vezes em 24 horas para se atingir a meta, em pacientes com sangramento, de níveis de 20.000 plaquetas/mm³. Quando considerado o emprego de plasma fresco congelado, a reposição deve ser de 10 a 15 ml/kg que também pode ser repetida em função da resposta do paciente.

O uso de crioprecipitado, que contem elevada concentração de fibrinogênio, deve ser considerada em pacientes com fenômenos hemorrágicos e crítica redução de fibrinogênio. A meta terapêutica nesses casos deve ser a de um nível sérico de fibrinogênio de pelo menos 100 mg%.

A terapia de reposição de mediadores da anticoagulação é um tema relativamente recente e de muito interesse. Argumentos teóricos, com base na redução da atividade de anticoagulantes naturais na fisiopatogenia dos processos da coagulação intravascular disseminada e da disfunção de múltiplos órgãos, tornam a reposição de mediadores da anticoagulação uma terapia extremamente atraente, não apenas na coagulação intravascular disseminada, mas também, em todos os pacientes críticos com resposta inflamatória sistêmica.

Estudos em modelos animais e ensaios clínicos em humanos sugerem efeitos benéficos da reposição de antitrombina III em termos de melhora da coagulação intravascular disseminada, melhora da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e redução de mortalidade.

Os resultados dos estudos em humanos devem ser entretanto analisados com cautela pois os enfoques foram variados (tabela 6) e o número de pacientes estudados até o presente momento ainda não é muito elevado.

TABELA 5.
TÍPICO PERFIL LABORATORIAL PARA AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO.

	plaquetas	aPTT	INR	fibrinogênio	PDF	dímero D
CID	↓	↑	↑	↑ ⇔ ↓	↑	↑
transfusão maciça	↓	↑	↑	↓	⇔	⇔
excesso de heparina	⇔	↑	⇔ ↑	⇔	⇔	⇔
excesso de cumarínico	⇔	⇔ ↑ ¹	↑	⇔	⇔	⇔
deficiência de vitamina K	⇔	⇔ ↑ ¹	↑	⇔	⇔	⇔
doença hepática inicial	⇔	⇔	↑	⇔	⇔	⇔
doença hepática avançada	↓ ²	↑	↑	⇔ ↓ ³	⇔ ↑ ⁴	⇔ ↑ ⁵
fibrinólise primária	⇔ ↓	↑	↑	↓	↑	⇔

1. elevação do aPTT em formas graves de excesso de cumarínicos e deficiência de vitamina K
2. plaquetopenia em doença hepática em virtude de esplenomegalia
3. redução do fibrinogênio (síntese hepática) em fase terminal da doença
4. elevação de PDF na fibrinólise da doença hepática ou quando há associação de CID
5. elevação do dímero D na doença hepática ou quando há formação e degradação de fibrina por sangramento ou na associação com CID

TABELA 6.
DIFERENTES ASPECTOS DOS ESTUDOS DE REPOSIÇÃO COM ANTITROMBINA III.

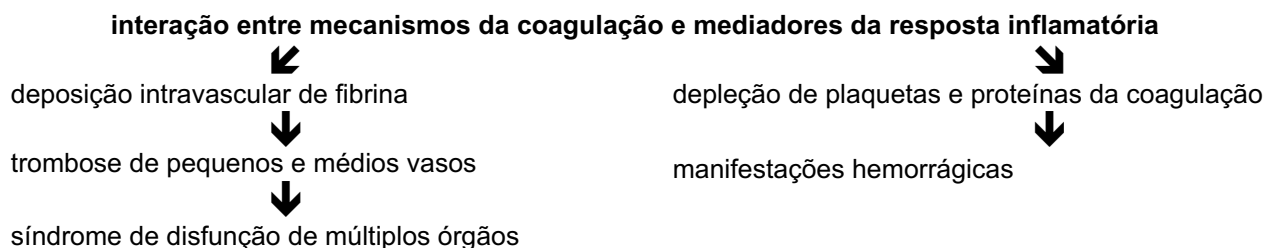
1. critérios de inclusão nos estudos (sepse, sepse grave, choue séptico)
2. momento da reposição (precoce ou tardia),
3. manifestação do distúrbio de coagulação (coagulação intravascular disseminada formalmente estabelecida ou reposição de antitrombina III antes da confirmação da coagulação intravascular disseminada),
4. dose de reposição de antitrombina III (diferentes doses de ataque, dose fixa de manutenção, dose fixa elevada de manutenção ou dose de manutenção com ajuste para peso corporal),
5. período da terapia de reposição (de 2 a 14 dias),
6. meta terapêutica (correção da atividade de antitrombina III para níveis fisiológicos ou acima dos fisiológicos),
7. metodologia empregada no estudo (condição aberta, caráter randômico, estudo cego) e
8. objetivos principais (mortalidade, distúrbio da coagulação, disfunção de múltiplos órgãos, tempo de hospitalização em CTI, relação entre custo e benefício).

Apesar dessas ressalvas, a redução da mortalidade na sepse grave foi bem evidente com reposição de antitrombina III em publicação de Eisele e colaboradores que analisaram estudos multicêntricos e randômicos com grupo controle e placebo (figura 8). Nos centros europeus a dose inicial de antirombina III foi de 3000 UI seguida de 1500 UI a cada 12 horas por cinco dias.

Além da antitrombina III, a proteína C da coagulação, outro anticoagulante de ocorrência natural também foi objeto de alguns estudos.

Uma importante publicação recente de Bernard e colaboradores, salientando as propriedades antitrombóticas e antiinflamatórias da proteína C ativada recombinante humana (drotrecogin alfa ativada), evidenciou uma significativa redução de mortalidade na sepse grave com o emprego desta droga, às custas de um maior risco de sangramento. Este estudo multicêntrico incluiu 1690 pacientes e teve caráter randômico, duplo cego, com grupos controle e placebo (tabelas 7 e 8).

FIGURA 7.
MECANISMOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA.



CONCLUSÕES

A coagulação é um dos sistemas que, em maior ou menor grau, freqüentemente encontra-se comprometido no choque.

Embora distúrbios da coagulação sejam mais freqüentes em choques com dinâmica distributiva, virtualmente todos os tipos de choque podem estar associados a esses distúrbios.

Processos patológicos e intervenções terapêuticas podem alterar o complexo equilíbrio fisiológico entre mecanismos coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos endogênicos que envolvem as íntimas interações entre função endotelial vascular, função plaquetária e diversas proteínas e co-fatores séricos.

Inter-relações entre mediadores da resposta inflamatória sistêmica e mecanismos de coagulação,

anticoagulação e fibrinólise respondem em grande parte pela fisiopatologia da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e pelas manifestações clínicas dos distúrbios da coagulação no choque.

A coagulação intravascular disseminada é uma forma clássica de apresentação de distúrbios de coagulação no choque e seu diagnóstico se baseia na presença de uma condição clínica predisponente e na análise de um conjunto de exames laboratoriais da coagulação.

Na abordagem terapêutica dos distúrbios da coagulação é fundamental o tratamento da causa básica do distúrbio. Demais medidas terapêuticas como emprego de heparina em infusão venosa contínua em baixas doses, reposição de plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado devem ser individualizadas e considerar o predomínio de manifestões trombóticas ou hemorrágicas.

FIGURA 8.
REDUÇÃO DA MORTALIDADE EM SEPSE GRAVE COM USO DE ANTITROMBINA III. META-ANÁLISE DE ESTUDOS MULTICÊNTRICOS E RANDÔMICOS COM GRUPOS CONTROLE E PLACEBO.

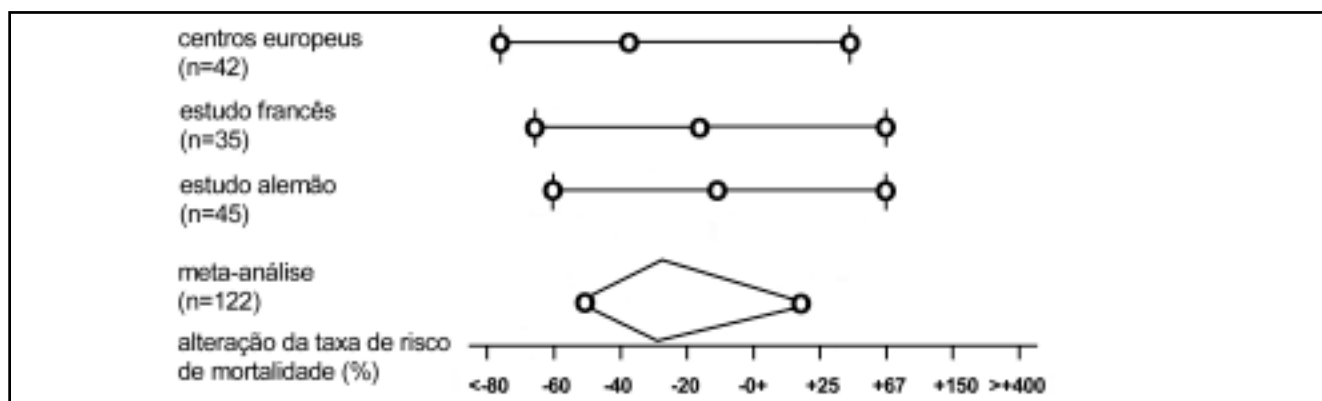


TABELA 7.
MORTALIDADE NO ACOMPANHAMENTO DE 28 DIAS COM USO DE DROTRECOGIN EM SEPSE GRAVE.

	mortalidade placebo	mortalidade drotrecogin	p	risco relativo de morte (IC 95%)	redução absoluta do risco (IC 95%)
com deficiência de proteína C	32,1 %	25,7 %	0,009	0,8 (0,68 a 0,95)	6,4 (1,6 a 11,2)
sem deficiência de proteína C	26,7 %	15,6 %	0,06	0,58 (0,33 a 1,04)	11,1 (-0,4 a 22,6)
total de pacientes	30,8 %	24,7 %	0,005	0,8 (0,69 a 0,94)	6,1 (1,9 a 10,4)

TABELA 8.
EVENTOS HEMORRÁGICOS COM USO DE DROTRECOGIN EM SEPSE GRAVE.

	placebo	drotrecogin	p
sangramento grave	2,0 %	3,5 %	0,06
sangramento intracraniano	0,1 %	0,2 %	-

A terapia de reposição de mediadores da anticoagulação é um tema relativamente recente e de muito interesse. O emprego de antitrombina III e da proteína C ativada recombinante humana, com base não apenas nas propriedades antitrombóticas, mas também antiinflamatórias é bastante promissor em pacientes críticos, particularmente naqueles com sepse grave.

REFERÊNCIAS E SUGESTÕES DE LEITURAS

1. Ansell JE. Acquired bleeding disorders. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM, eds. *Intensive care medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 1319 - 1330.
2. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 337 - 352.
3. Bang NU. Diagnosis and management of bleeding disorders. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC, eds. *Textbook of critical care*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1716 - 1728.
4. Becker RC. Hematologic and coagulation considerations in patients with cardiac disease. In: Kvetan V, Dantzer DR, eds. *The critically ill cardiac patient: multisystem dysfunction and management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 193 - 220.
5. Berkman SA. The cardiologist and the coagulation cascade. In: Mohsenifar Z, Shah PK. eds. *Practical critical care in cardiology*. New York: Marcel Dekker, 1998: 245 - 272.
6. Bernard RG, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699 - 709.
7. Eisele B. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 663 - 672.
8. Fourrier F, Jourdain M, Tournays. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S38 - S43.
9. Gando S, Nanzaki S, Sasaki T. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 2005 - 2009.
10. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S4 - S8.
11. Jimenez EJ. Shock. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, eds. *Critical care*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 359 - 388.
12. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586 - 592.
13. Martinez MA, Pena JM, Fernandez A. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 1999; 27: 1303 - 1308.
14. Matthay MA. Severe sepsis - a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001; 344: 759 - 761.
15. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S77 - S80.
16. Opal SM. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S34 - S37.
17. Parker RI. Coagulation. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, eds. *Critical care*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 265 - 273.
18. Schafer AI. Approach to the patient with bleeding and thrombosis. In: Cecil RL, Bennett JC, Goldman L, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 992 - 995.
19. Schafer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease - a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 2099 - 2132.
20. Thijs LG. Coagulation inhibitor replacement in sepsis is a potentially useful clinical approach. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S68 - S73.
21. Vincent JL. New therapeutic implications of anticoagulation mediator replacement in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S83 - S85.
22. Vos S. Hematologic problems in cardiac intensive care unit. In: Mohsenifar Z, Shah PK. eds. *Practical critical care in cardiology*. New York: Marcel Dekker, 1998: 227 - 244.