



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA INTERNA

LUCAS GRUMANN BERNARDON
RAFAEL AUGUSTO FRIZZO
MATEUS GUIMARÃES PASCOAL

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR LOCALIZADA CRÔNICA SECUNDÁRIA A
ANEURISMA GIGANTE DE VENTRÍCULO ESQUERDO: UM RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA

Porto Alegre

2024

LUCAS GRUMANN BERNARDON

RAFAEL AUGUSTO FRIZZO

MATEUS GUIMARÃES PASCOAL

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR LOCALIZADA CRÔNICA SECUNDÁRIA A
ANEURISMA GIGANTE DE VENTRÍCULO ESQUERDO: UM RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado
ao Programa de Residência Médica em Medicina
Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
como requisito parcial para a obtenção do título de
especialista em Medicina Interna.

Orientador: Mariana Rangel Ribeiro Falcetta

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Bernardon, Lucas Grumann
COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR LOCALIZADA CRÔNICA
SECUNDÁRIA A ANEURISMA GIGANTE DE VENTRÍCULO ESQUERDO:
UM RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA / Lucas
Grumann Bernardon. -- 2024.
45 f.
Orientadora: Mariana Rangel Ribeiro Falcetta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Residência Médica em Medicina Interna,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Coagulação Intravascular . 2. Aneurisma de
Ventrículo Esquerdo. 3. Cirrose hepática. I. Rangel
Ribeiro Falcetta, Mariana, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Aos nossos pacientes.

RESUMO

Introdução: A Coagulação Intravascular (CIV) é uma condição clínica com fisiopatologia complexa, espectro variável, etiologias diversas e tratamento ainda não bem estabelecido. As evidências na literatura sobre Coagulação Intravascular Localizada (CIVL) secundária a aneurisma de ventrículo esquerdo são escassas e não há consenso sobre relação causal entre as duas condições. **Objetivo e Métodos:** Relatar o caso de uma paciente que desenvolveu quadro de CIVL secundária a um volumoso aneurisma de ventrículo esquerdo. As informações foram obtidas através de anamnese, exame físico e revisão do prontuário da paciente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), além disso, foi realizada uma revisão da literatura sobre CIV suas causas. **Resultados e Discussão:** Paciente mulher, 59 anos, apresentou quadro de CIVL associada a aneurisma gigante de ventrículo esquerdo, sendo realizado o manejo com anticoagulação plena, o que resultou em expressiva melhora clínica e laboratorial. **Considerações finais:** Tendo em vista que não há literatura consensual sobre a relação causal entre aneurisma de ventrículo esquerdo e CIVL ou quaisquer recomendações formais sobre o manejo de casos semelhantes ao apresentado, evidencia-se a relevância deste relato para contribuir com o desenvolvimento de novos estudos e propor uma terapêutica ainda não relatada previamente.

Palavras-chave: Coagulação intravascular localizada; aneurisma de ventrículo esquerdo; cirrose hepática; hipofibrinogenemia;

ABSTRACT

Introduction: Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is a clinical condition with complex pathophysiology, a variable spectrum, diverse etiologies, and a treatment that is not yet well-established. Evidence in the literature regarding Localized Intravascular Coagulation (LIC) secondary to left ventricular aneurysm is scarce, and there is no consensus on the causal relationship between these two conditions. **Objective and Methods:** To report the case of a patient who developed LIC secondary to a large left ventricular aneurysm. Information was obtained through medical history, physical examination, and a review of the patient's medical records at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Additionally, a literature review on DIC and its causes was conducted. **Results and Discussion:** A 59-year-old female patient presented with LIC associated with a giant left ventricular aneurysm. Management with full anticoagulation led to a significant clinical and laboratory improvement. **Final considerations:** Given the lack of consensus in the literature regarding the causal relationship between left ventricular aneurysm and LIC, and the absence of formal recommendations on the management of similar cases, the relevance of this report is highlighted as a contribution to the development of new studies and the proposal of a therapeutic approach not previously reported.

Keywords: Localized intravascular coagulation; left ventricular aneurysm; liver cirrhosis; hypofibrinogenemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia da Coagulação Intravascular	14
Figura 2 - Eletrocardiogramas	23
Figura 3 - Cineangiocoronariografia com angioplastia	24
Figura 4 - Ecocardiograma Transtorácico (1)	24
Figura 5 - Ecocardiograma Transtorácico (2)	25
Figura 6 - Tromboelastometria	27
Figura 7 - Tomografia Computadorizada com reconstrução tridimensional	29
Figura 8 - Ecocardiograma Transtorácico (3)	30

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Evolução laboratorial após anticoagulação	30
-------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de CIVD definidos pela Associação Japonesa de Medicina Aguda	16
Tabela 2 - Exames Laboratoriais	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Antitrombina
AVE	Aneurisma de ventrículo esquerdo
AVK	Antagonista da vitamina K
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CIV	Coagulação Intravascular
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CIVL	Coagulação Intravascular Localizada
CPT	Crioprecipitado
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ENA	Antígenos Nucleares Extraíveis
FAN	Fator Antinuclear
FT	Fator Tecidual
FXa	Fator X ativado
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HNF	Heparina Não Fracionada
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INR	Razão Internacional Normalizada
LDH	Lactato Desidrogenase
NOACs	Novos Anticoagulantes Orais
PCR	Reação de Cadeia Polimerase

PDF	Produtos de Degradação da Fibrina
PFC	Plasma Fresco Congelado
RM	Ressonância Magnética
RNI	Razão Normalizada Internacional
SCACSSST	Síndrome Coronariana Aguda com Supradesnívelamento do Segmento
ST	
sTM	Trombomodulina Solúvel
TAFI	Inibidor da Fibrinólise Ativado por Trombina
TC	Tomografia Computadorizada
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TP	Tempo de Protrombina
tPA	Ativador Tecidual do Plasminogênio
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR	12
1.2 DIAGNÓSTICO	14
1.4 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR E CIRROSE HEPÁTICA	19
1.5 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR E ANEURISMAS	21
2 OBJETIVO	22
3 MÉTODOS	22
4 RELATO DO CASO	22
5 DISCUSSÃO	31
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE A - LOCALIZED INTRAVASCULAR COAGULATION SECONDARY TO A VOLUMINOUS LEFT VENTRICULAR ANEURYSM: A CASE REPORT	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR

A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma condição clínico-laboratorial sistêmica potencialmente grave com repercussão hemostática dicotômica, podendo predispor a fenômenos tromboembólicos e hemorrágicos. A complexidade desse fenômeno faz dele um desafio para a prática médica, e compreender a sua instalação, duração e condições predisponentes é essencial para o diagnóstico e manejo adequados (COSTELLO; NEHRING, 2023). O espectro dessa condição pode variar bastante de acordo com a etiologia e patologias associadas e também pode ocorrer de maneira localizada, sendo conhecida como Coagulação Intravascular Localizada (CIVL) (HAN; SUN; YUAN, 2021).

A hemostasia, em condições normais, mantém o equilíbrio dos eventos pró e anti-trombóticos, evitando eventos hemorrágicos bem como a formação de trombos, sendo dividida em hemostasia primária e a hemostasia secundária. A primeira se refere aos mecanismos de adesão, vasoconstrição e função das plaquetas, representando processo inicial da formação do coágulo, que permite a adesão plaquetária ao endotélio vascular lesado. Disfunções nos mecanismos supracitados manifestam-se com sangramentos precoces ou cutâneo-mucosos, comuns após traumas ou procedimentos invasivos. A hemostasia secundária é associada à ativação da cascata de coagulação via fatores de coagulação, cujas deficiências expressam-se com sangramentos profundos, tais como hematomas musculares e hemartroses. Um terceiro componente da hemostasia, que ocorre no final da coagulação, é a fibrinólise, caracterizada pela degradação da fibrina, associa-se a dissolução de trombos e evita que a coagulação ocorra de forma desenfreada (FURIE; FURIE, 2008; LEVI; SIVAPALARATNAM, 2018). Embora haja essa divisão teórica, esses mecanismos atuam de forma concomitante, com uma interação íntima e complexa.

A patogênese da Coagulação Intravascular (CIV) pode ter diversos desencadeantes e os mais frequentes são mecanismos relacionados a doenças multissistêmicas: sepse (mais comum, independente do microorganismo), trauma, neoplasias malignas, intercorrências obstétricas, anomalias vasculares e doenças hepáticas (GANDO; NANZAKI; KEMMOTSU, 1999; SALLAH et al., 2001)

Na Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), a ativação da coagulação é mediada pela superexpressão de fator tecidual (FT) / Fator VII ativado (FVIIa), que ativa a cascata da coagulação de forma descontrolada e culmina na formação em cadeia da trombina,

que, por sua vez, consome o fibrinogênio para a formação da fibrina. A formação exagerada de fibrina favorece a adesão plaquetária e a formação de trombos, especialmente na microvasculatura (YAMAMOTO; LOSKUTOFF, 1996).

A CIVL ocorre em síndrome relacionadas a anormalidades vasculares, especialmente hemangiomas e cavernomas que alteram o fluxo sanguíneo. Nessas condições, a reologia sanguínea alterada ativa o sistema de coagulação, desencadeando o processo descrito, provavelmente por exposição à tríade de Virchow (estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade), favorecendo a formação de trombos. Devido à ativação contínua, os fatores de coagulação e o fibrinogênio são consumidos e há formação excessiva de fatores anticoagulantes (contra-ativação que, embora exacerbada, não é capaz de cessar a formação de trombos e interromper a diátese hemostática enquanto o fator desencadeante não for resolvido) precipitando também eventos hemorrágicos sistêmicos (HAN; SUN; YUAN, 2021). A outra hipótese é a alteração da velocidade e de estruturas que contém sangue (vasos e coração), com lentificação do fluxo e acúmulo do sangue que promove a ativação e agregação plaquetária (HAN; SUN; YUAN, 2021).

A ação de mediadores inflamatórios na CIV, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6 são essenciais para a manutenção do processo coagulatório. Temporalmente, o aumento do TNF-alfa é seguido pela elevação sérica das interleucinas. O TNF-alfa induz a elevação de IL-6, perpetuando a geração de trombina, enquanto o aumento da IL-1 e IL-6 favorece a geração de trombina através da expressão de FT/FVIIa. Já, de forma complementar, o TNF-alfa atua diretamente na depressão da atividade da proteína C, induzindo redução na expressão endotelial de trombosmodulina - glicoproteína de superfície que age como receptor de trombina. Logo, os mecanismos supracitados favorecem a formação e perpetuação da trombose microvascular (WADA et al., 1993).

Embora a formação de fibrina e a ativação plaquetária amplifiquem de forma exponencial o estado de hipercoagulabilidade e ativam a parte final da hemostasia que é a fibrinólise, esta também não é suficiente para desfazer os micro e macro-coágulos formados, pois a formação de fibrina causa a ativação do inibidor da Fibrinólise Ativado por Trombina (TAFI) (MOSNIER; MEIJERS; BOUMA, 2001). A formação sustentada de trombina tem como consequência o consumo persistente de fatores de coagulação, qualitativo de plaquetas e de fibrinogênio. A deficiência por consumo dos fatores de coagulação, associada à hipofibrinogenemia, constitui a essência dos eventos hemorrágicos na coagulação intravascular (WADA et al., 2013).

com múltiplas disfunções, muitas vezes fica difícil de determinar se os distúrbios hematológicos são apenas secundários à própria doença inicial ou se a CIV já se instalou de maneira concomitante. Além disso, por ter um amplo espectro de apresentação, nem sempre os fenômenos clínicos e laboratoriais estarão presentes de maneira evidente, o que requer uma alta suspeição clínica para se prosseguir com a investigação (PAPAGEORGIU et al., 2018).

O processo é bastante dinâmico e a sua elucidação é crucial para um tratamento eficaz e para evitar complicações associadas. A primeira etapa é uma avaliação clínica detalhada. O histórico médico, incluindo eventos precipitantes como infecções, trauma, complicações obstétricas ou neoplasias, é essencial para compreender o contexto subjacente da condição. Através do exame físico, a avaliação direta da presença de púrpura, petéquias, sangramento excessivo, hematoma, equimose e sinais de disfunção de órgãos são indicativos prováveis da Coagulação Intravascular. Uma vez que haja a suspeita da doença, se faz necessária a avaliação laboratorial para constatar o seu diagnóstico (BICK, 1998).

Inicialmente, a coagulação deve ser avaliada com alguns parâmetros básicos: dosagem de plaquetas, que faz parte da hemostasia primária; mensuração do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de protrombina (TP), que avaliam a via intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação, respectivamente; e, a dosagem de fibrinogênio, que avalia a parte final do processo de formação de coágulo. A fim de avaliar a ativação do sistema fibrinolítico, alguns escores diagnósticos acrescentam a dosagem de D-dímero, geralmente aumentada, por se constituir de um produto de degradação de fibrina (PDF). A análise abrangente do perfil hemostático, incluindo níveis de fibrinogênio, antitrombina III, proteína C e proteína S, auxilia a investigação da desregulação do sistema de coagulação e pode orientar decisões terapêuticas. Em alguns casos, imagens diagnósticas, como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), podem ser úteis para avaliar a presença de trombos em órgãos específicos e identificar possíveis causas e complicações. Depois da realização dos exames iniciais e da suspeição da patologia, é essencial a realização do diagnóstico diferencial para descartar outras condições que possam apresentar sintomas semelhantes. Doenças hematológicas, coagulopatias hereditárias e outras síndromes trombóticas devem ser sempre consideradas (PAPAGEORGIU et al., 2018). A fim de direcionar a investigação e facilitar a padronização diagnóstica, foram desenvolvidos alguns escores para o diagnóstico de Coagulação Intravascular, sendo o mais utilizado o proposto pela *Japanese Ministry Health*

and Welfare (JMHW), que levam em consideração os critérios demonstrados na Tabela 1 (NAKAHARA et al., 2013).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de CIVD definidos pela Associação Japonesa de Medicina Aguda	
	Pontuação
<i>Critérios para Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)*</i>	
≥ 3	1
0 - 2	0
<i>Contagem de Plaquetas, x10³/L</i>	
Queda < 80% ou > 50% dentro de 24 horas	3
Queda ≥ 80% e > 120%; ou > 30% dentro de 24 horas	1
≥ 120	0
<i>Tempo de Protrombina (valor do paciente/valor de referência)</i>	
≥ 1,2	1
< 1,2	0
<i>Fibrina/Produtos de degradação de fibrinogênio, mg/L⁻¹</i>	
≥ 25	3
≥ 10 e < 25	1
< 10	0
<i>Diagnóstico</i>	
≥ 4 pontos	CIVD

Nota: *febre superior a 38°C ou menor que 36°C; frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto; frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto ou nível de PaCO₂ inferior a 32 mmHg; contagem de leucócitos anormal (>12.000/μL ou <4.000/μL ou >10% de bastões).

FONTE: Traduzido e adaptado de Nakahara K et al (2013).

Após determinar o diagnóstico, se faz indispensável a identificação da causa subjacente da CIV, além de determinar se ela está ocorrendo de maneira localizada ou disseminada, o que é crucial para direcionar o tratamento. A investigação da etiologia precisa incluir testes específicos, como culturas para infecções, exames de imagem na investigação de trauma e neoplasias, além da avaliação de patologias obstétricas, hematológicas, reumatológicas, imunes ou genéticas coexistentes, que podem mimetizar as manifestações clínicas (GANDO et al., 2008)

1.3 TRATAMENTO

Devido à complexidade da fisiopatologia da CIV, a terapêutica é frequentemente adaptada à gravidade do quadro clínico e da etiologia específica que predispõe o desbalanço hemostático ativo, além de medidas de suporte conforme sua evolução. Diante da escassez de ensaios clínicos e guidelines de que guiam sua propedêutica, alguns centros seguem seus próprios protocolos. Apesar disso, a maioria dos centros se baseia no consenso do British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (LEVI et al., 2009)

Usualmente, terapias sistêmicas com anticoagulantes ou agentes pró-hemostáticos não são empregados profilaticamente na prevenção de sangramentos ou trombose. A transfusão plaquetária usualmente é prescrita em pacientes com sangramento ativo grave e necessidade de procedimento cirúrgico de emergência com contagem < 50.000 plaquetas/ μL . Independente do risco aumentado de sangramento, pacientes em quimioterapia ou com menos de 20.000 plaquetas/ μL devem ser submetidos à transfusão de hemoderivados. O uso de plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitados (CPT) deve ser instituído quando há sangramento importante com alongamento de TP ou TTPa ou com fibrinogênio < 50 mg/dL. Tende-se a preferir o uso de CPT por fornecer maior quantidade de fibrinogênio em menores alíquotas de volume. Objetiva-se reduzir o sangramento com alvo de fibrinogênio ≥ 100 mg/dL não necessariamente normalizando de imediato os testes de coagulação (SQUIZZATO et al., 2016). Um ensaio clínico randomizado do KyberSept Trial Study Group não recomenda o uso de antitrombina III no tratamento de eventos hemorrágicos na CIVD, demonstrando também o concomitante aumento de sangramento em pacientes que receberam heparina neste estudo como opção terapêutica (WARREN et al, 2001). Também, recomenda-se evitar o uso de agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico, já que o bloqueio da fibrinólise pode potencializar o risco de complicações trombóticas, restringindo seu uso no choque

hemorrágico em pacientes com estado de hiperfibrinólise com risco iminente de vida (NAEYE, 1962).

Por outro lado, pacientes com CIV também possuem risco aumentado de desenvolverem fenômenos tromboembólicos pela exposição e expressão contínua de fator tecidual (FT), de trombina e dos demais mecanismos pró-coagulantes supracitados (PINTÃO; FRANCO, 2001). O papel da anticoagulação sistêmica na CIV é tema de debate constante na comunidade científica. Os estudos já publicados falham em identificar os pacientes que se beneficiaram da anticoagulação, parcialmente pelo fato de que não há consenso nos critérios diagnósticos da síndrome, mas também, devido a heterogeneidade da doença e suas etiologias, que muitas vezes impedem a instituição da anticoagulação como uma opção terapêutica.

Ensaio experimentais demonstram que a heparina não fracionada pode, em parte, inibir o advento da coagulação na CIV. Porém, o benefício da heparina em paciente com CIV ainda não foi confirmado em ensaios clínicos randomizados (ECR) (PAPAGEORGIOU et al., 2018). É extensamente conhecido que a maior parte dos pacientes críticos necessitam de profilaxia para tromboembolismo venoso, já, doses terapêuticas com heparina não fracionada (HNF) são indicadas naqueles com evidência clara de tromboembolismo ou com manifestações trombóticas graves, como purpura fulminans ou isquemia acral (KONSTANTINIDES et al., 2020).

Estratégias alternativas de anticoagulação para pacientes com CIV sem eventos tromboembólicos estão atualmente sendo testadas. Um grande ECR propôs o uso de antitrombina em altas doses em pacientes com sepse, que sugeriu benefício na sobrevida no subgrupo de pacientes com CIVD (KIENAST et al., 2006), por outro lado, guidelines de sepse atuais contraindicam o seu uso. Há também ensaios focados no tratamento da sepse avaliando o uso da Proteína C ativada Humana Recombinante mostrando resultados conflitantes na mortalidade. No entanto, em análises post-hoc subsequentes, atestou-se seu benefício em pacientes com sepse e CIVD. Outras opções também foram testadas, como o uso da trombomodulina solúvel (sTM), glicoproteína que se liga à trombina promovendo a conversão e proteína C em proteína C ativada. Apesar de inicialmente promissora em um estudo japonês, seu uso não reduziu a mortalidade em pacientes com coagulopatia induzida pela sepse em um ECR multicêntrico (VINCENT et al., 2019).

Complementarmente, os novos anticoagulantes orais (NOACs), como os inibidores do fator Xa, possuem metabolização hepática e são contraindicados em doenças hepáticas graves, pelo prejuízo em sua inativação metabólica. O idraparinux, um inibidor do FXa

dependente de antitrombina, não tem depuração hepática, mas sua meia-vida longa (aproximadamente 80 horas) e a falta de antídoto específico configuram obstáculos importantes ao seu uso em casos de eventos hemorrágicos. Dessa forma, estes necessitam ser administrados com cautela, sendo em sua maioria, contraindicados na concomitância de insuficiência hepática e/ou renal (LIPPI; LANGER; FAVALORO, 2020).

O uso das heparinas se configuram como um dos modelos mais utilizados na estratégia de anticoagulação para pacientes com CIV. Ao se ligar à antitrombina (AT), a heparina não fracionada (HNF) amplifica seu efeito inibitório à trombina e aos fatores IX, X, XI e XII, ou seja, atua em uma etapa mais inicial da cascata de coagulação e produz efeitos em cadeia que a torna uma opção mais atrativa. Outro benefício da HNF é a existência de um antídoto altamente eficaz e disponível (protamina), que possibilita a reversão dos seus efeitos, especialmente em pacientes graves com instabilidade e risco de sangramentos [26]. Apesar disso, a HNF é usualmente administrada de maneira endovenosa e em bomba de infusão contínua, o que limita o seu uso por longos períodos e inviabiliza seu uso de forma ambulatorial em pacientes com CIV crônica. A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM ou enoxaparina), com ação semelhante, pode ser utilizada por via subcutânea, limitada muitas vezes pela indisponibilidade de realizar-se controle pela dosagem de anti-Xa (CALLEJAS RUBIO et al., 1998; HAYASHI et al., 2014). Embora possa ser considerada uma opção para pacientes em regime ambulatorial, apresenta um custo muito elevado em nosso meio e isto restringe seu uso devido à dificuldade de manutenção por períodos prolongados.

Por outro lado os NOACs, conforme limitações já citadas, podem ser usados como terapia de anticoagulação na CIV. Há estudos que demonstram o uso de rivaroxabana tanto como terapia anticoagulante inicial quanto de manutenção. Sua via de administração e posologia (oral, uma vez ao dia), facilita a adesão do paciente e, além disso, apresenta um custo relativamente baixo (LIPPI; LANGER; FAVALORO, 2020).

1.4 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR E CIRROSE HEPÁTICA

Na cirrose hepática, ocorre uma série de alterações fisiopatológicas que contribuem para a ativação do sistema de coagulação. A diminuição da síntese de fatores de coagulação, a disfunção plaquetária, a redução na produção de anticoagulantes naturais pelo fígado e o aumento na produção de substâncias pró-inflamatórias são alguns dos mecanismos já explicados que desencadeiam a CIVD nesse contexto específico. Várias complicações associadas à cirrose podem desencadear essa entidade. A ascite, infecções, hemorragias

gastrintestinais, obstrução vascular portal e a própria disfunção hepática são fatores que contribuem para a ativação desregulada do sistema de coagulação. O prognóstico da CIVD na cirrose depende da gravidade da condição, da prontidão do diagnóstico e do início do tratamento. Em casos graves, pode contribuir para um curso clínico mais desafiador e aumentar a morbidade e a mortalidade associadas a essa doença (MUCIÑO-BERMEJO et al., 2013).

Mais especificamente sobre o manejo terapêutico das complicações trombóticas em pacientes cirróticos, Bechmann et al. analisaram a farmacocinética da Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) em 84 pacientes consecutivos com cirrose com indicação clínica de anticoagulação profilática ou terapêutica. Os resultados desse estudo sugerem que o uso profilático de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes cirróticos é seguro (BECHMANN et al., 2011). Além disso, outro estudo de Villa et al., um ensaio clínico randomizado, não cego, unicêntrico e controlado, avaliou a segurança e eficácia da enoxaparina versus nenhum tratamento na prevenção de trombose venosa portal em pacientes com cirrose avançada, demonstrando que o grupo que fez uso de enoxaparina demonstrou uma tendência de melhora nos biomarcadores da função renal, testes de função hepática, além de maiores taxas de sobrevivência (VILLA et al., 2012).

Em relação ao manejo terapêutico de complicações por sangramentos em pacientes cirróticos, o uso de plasma antes de procedimentos invasivos está indicado, mas a indicação deve ser ponderada, uma vez que o uso indiscriminado o pode ocasionar diversas consequências, como lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão e lesão renal aguda relacionada à necrose tubular (HOLLAND; BROOKS, 2006) .

Estudos iniciais de desmopressina em cirróticos compensados mostraram que ela encurtou o tempo de sangramento e o tempo de tromboplastina parcial com aumentos no fator VIII e vWF, mas não mostrou eficácia no controle da redução da perda de sangue em pacientes submetidos a transplante hepático ou ressecção hepática ou no sangramento por varizes (TSUJI; EGUCHI; KODAMA, 1996) . Outros estudos avaliando o papel do fator VII no controle do sangramento na hemorragia digestiva alta, no transplante hepático e na hepatectomia parcial não demonstraram eficácia do fator VII no desfecho composto de falha no controle do sangramento dentro de 24 horas, falha na prevenção de ressangramento clinicamente significativo ou morte dentro de cinco dias após a primeira dose. Portanto, são necessários mais estudos com o Fator VII a fim de avaliar a sua eficácia (BOSCH et al., 2004; BOSCH et al., 2008; VON HEYMANN et al., 2008).

Dessa forma, a CIVD na cirrose hepática é um fenômeno ainda mais complexo que exige uma abordagem cuidadosa. O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, a identificação precoce dos sintomas e o tratamento adequado da CIVD e da condição hepática subjacente são essenciais para melhorar os resultados clínicos nesse contexto (MUCIÑO-BERMEJO et al., 2013).

1.5 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR E ANEURISMAS

Em 1967, Fine et. Al descreveu o primeiro caso de aneurisma de aorta cursando com CIV (FINE et al., 1967). Relata-se que, apesar de apenas 0,5-4% dos aneurismas de aorta apresentarem alterações clínico-laboratoriais como plaquetopenia e eventos hemorrágicos, cerca de 40% levam ao aumento dos níveis de produtos de degradação de fibrina (PDFs), como o D-dímero (LEVI; SIVAPALARATNAM, 2018). Alguns estudos apontam que o fibrinogênio marcado com radioisótopo se acumula na camada interna dos aneurismas, seguida do aumento da adesão plaquetária junto ao endotélio lesado (TEN CATE; TIMMERS; BECKER, 1975). O fluxo turbulento de sangue libera trombos do saco aórtico, expondo o endotélio lesado, levando à expressão do FT. Este fator determina a ativação dos demais fatores de coagulação, geração de trombina e consumo crônico desses fatores, simultaneamente à formação excessiva de plasmina e fibrinólise dos coágulos (MASUDA et al., 1999).

Outra hipótese centra-se no mecanismo de ação da anexina II, receptor celular que liga o ativador tecidual do plasminogênio (tPA) ao plasminogênio, potencializando sua ação fibrinolítica ao ativar a formação de plasmina. Estudos descrevem sua superexpressão na camada interna de aneurismas aórticos em camundongos (HAYASHI et al., 2009). Acredita-se que a ocorrência de aneurismas aórticos seja mais evidente em pacientes com superexpressão inata de anexina II (VANDENBRIELE et al., 2014).

Embora a associação entre CIV e aneurismas vasculares já esteja consolidada na literatura, a relação direta entre um aneurisma do ventrículo esquerdo (AVE) e a CIV ainda não é uma associação consensual, sendo descrito apenas um relato de caso na literatura médica (STAMAMA et al., 1981). Ambas as condições são potencialmente graves podem estar relacionadas e ter diferentes impactos na saúde do paciente.

Um aneurisma do ventrículo esquerdo é uma dilatação anormal ou enfraquecimento da parede do ventrículo esquerdo do coração usualmente secundário a um infarto do miocárdio. A formação de um AVE é uma complicação tardia desse processo e pode

comprometer a função cardíaca e o fluxo sanguíneo adequado, especialmente se houver obstrução significativa devido à formação de trombos. Isso, por sua vez, pode criar um ambiente que favorece a ativação do sistema de coagulação, com eventual evolução para CIV. Embora ainda não existam estudos robustos associando diretamente AVE e CIV, é importante reconhecer que certas condições clínicas subjacentes, como doenças cardíacas estruturais graves, podem contribuir para um estado pró-trombótico crônico, aumentando o risco de CIV e suas complicações (RADHAKRISHNAN; GHISTA; JAYARAMAN, 1986).

2 OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente diagnosticada com Coagulação Intravascular Localizada (CIVL) secundária a aneurisma gigante de ventrículo esquerdo e realizar revisão da literatura referente ao caso apresentado.

3 MÉTODOS

As informações para a elaboração do relato de caso foram obtidas através de anamnese, exame físico e revisão do prontuário da paciente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, foi realizada uma revisão da literatura sobre CIVD e CIVL, condição clínica apresentada pela paciente. A pesquisa foi submetida e aprovada pelo comitê de ética da nossa instituição (Hospital de Clínica de Porto Alegre), via Plataforma Brasil, sob número CAAE 76899824.2.0000.5327 e projeto 2023-0629.

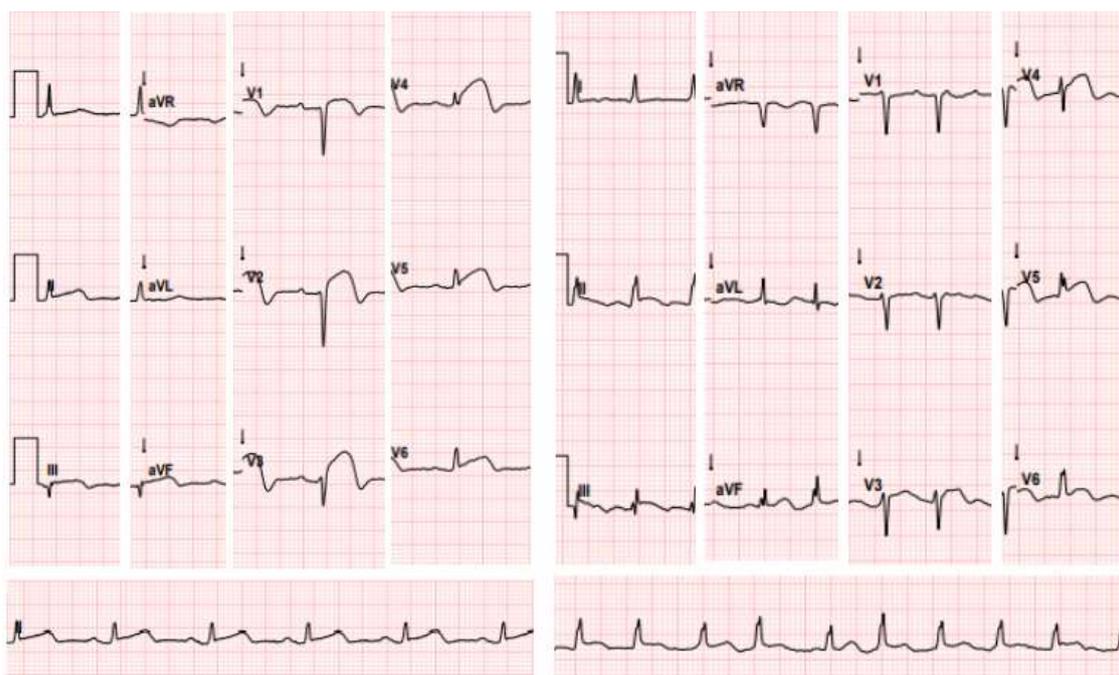
4 RELATO DO CASO

Paciente mulher, 59 anos, branca, viúva, aposentada, procedente do município de São Leopoldo, da região metropolitana de Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Possuía o diagnóstico prévio de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Dislipidemia, Osteoporose e Hepatite Autoimune com Cirrose Hepática Child-Pugh A. Em uso de Losartana, Carvedilol, Rosuvastatina, Alendronato de Sódio, Carbonato de Cálcio e Prednisona (este por suspeita de reativação da hepatite autoimune).

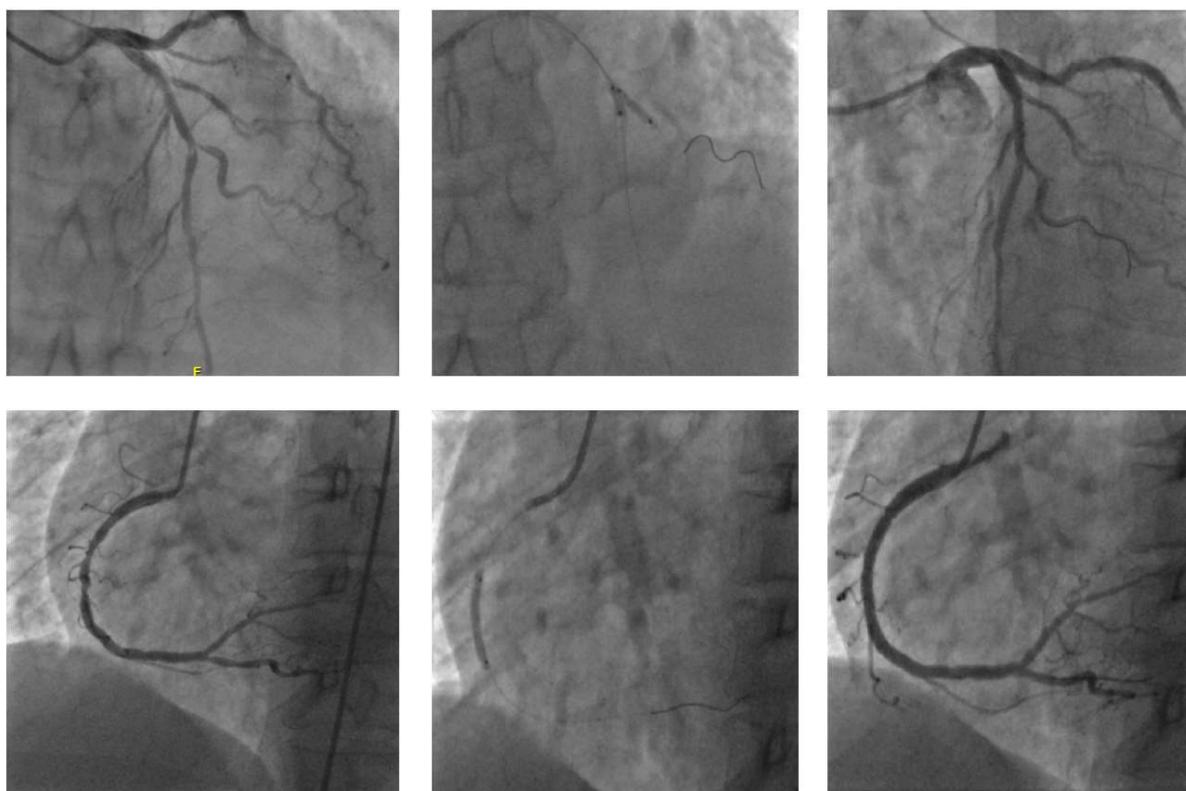
A paciente apresentou dois quadros de Síndrome Coronariana Aguda com Supradesnivelamento do Segmento ST (SCACSSST) nos anos de 2018 e 2019. No primeiro evento, foi tratada com trombólise medicamentosa e apresentou complicação com

Hemorragia Digestiva Alta de origem varicosa. Durante a internação hospitalar também foi diagnosticada com trombo de Ventrículo Esquerdo (VE). Recebeu alta hospitalar em uso de Ácido Acetil Salicílico (AAS) 100 mg uma vez ao dia, com plano de realizar cateterismo cardíaco em momento posterior. No segundo evento, além de SCACSSST, foi diagnosticada com Fibrilação Atrial (FA) intermitente. A paciente foi submetida a cineangiocoronariografia em momentos diferentes para tratamento com angioplastia e implante de *stents*.

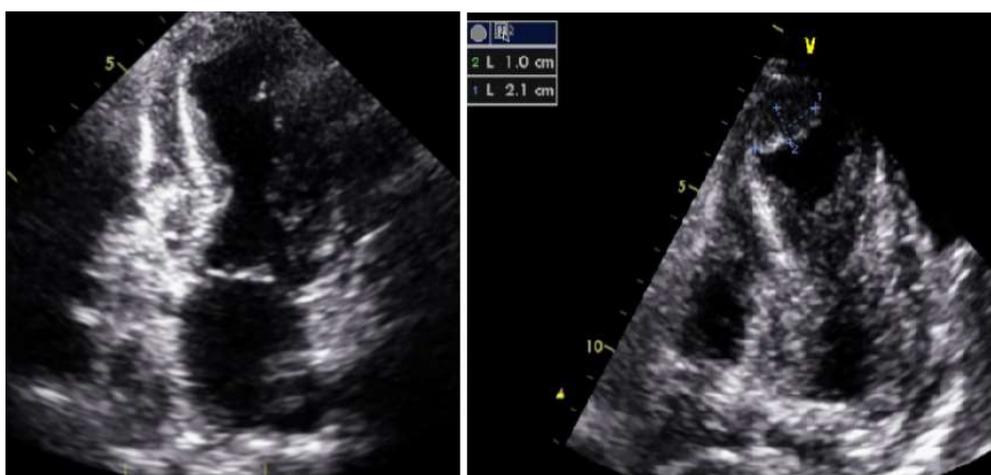
Figura 2 - Eletrocardiogramas



Nota: *ECG da esquerda (2018)*, supradenivelamento de segmento ST associada a onda Q patológica nas derivações das paredes anterossespal (V1 a V6), e supradesnívelamento de segmento ST em parede inferior (DII, DIII e aVF); *ECG da direita (2019)*, supradesnívelamento nas derivações de paredes ântero-lateral (V3-V6) e inferior (DII, DIII e aVF), além de fibrilação atrial.

Figura 3 - Cineangiocoronariografia com angioplastia

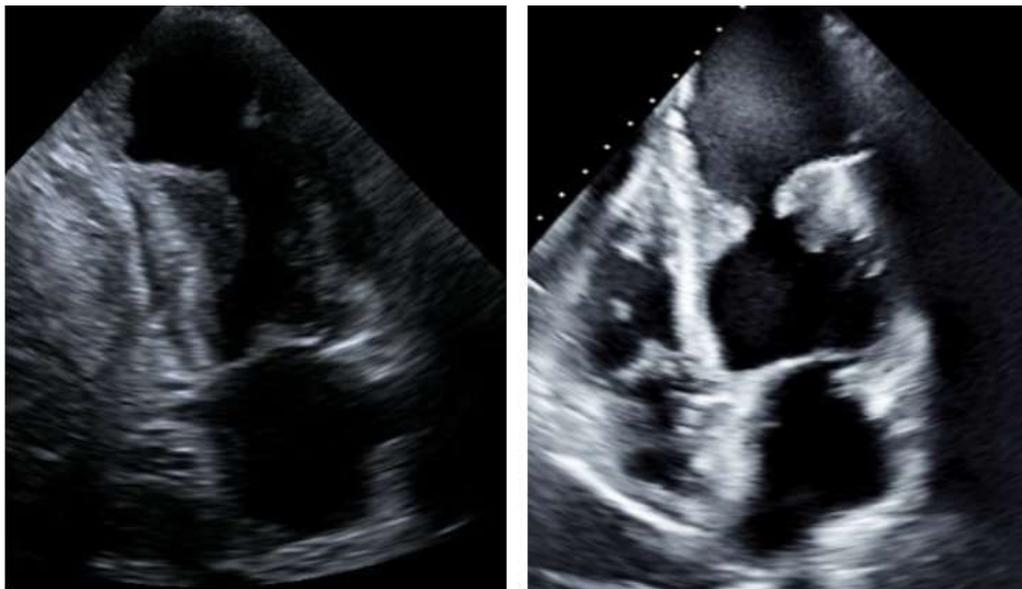
Nota: intervenção coronária percutânea com implante de stent farmacológico em lesão de bifurcação no segmento médio da artéria descendente anterior; coronária direita dominante, com lesão longa e excêntrica de 70% no segmento médio, realizada angioplastia com implante de dois stents farmacológicos em coronária direita.

Figura 4 - Ecocardiograma Transtorácico (1)

Nota: acinesia de todo o ápice e do segmento médio da parede septal anterior e contratilidade preservada das demais paredes, presença de imagem sugestiva de trombo em ápice do ventrículo esquerdo, medindo 2,1x1,0 cm.

Em janeiro de 2019 a paciente realizou novo ecocardiograma que evidenciou a permanência do trombo de Ventrículo Esquerdo (VE), dessa vez, sendo constatado também um aneurisma apical de VE. Após tratamento das varizes esofágicas remanescentes e do tratamento coronariano com angioplastia e implante de *stents*, foi mantida antiagregação e anticoagulação, com uso de clopidogrel e varfarina.

Figura 5 - Ecocardiograma Transtorácico (2)



Nota: aneurisma envolvendo todos os segmentos apicais com trombo em seu interior.

A paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial, sem novas intercorrências. Em Novembro de 2019, no entanto, foi identificada plaquetopenia severa (49.000) e presença de hematomas em membros, mesmo com a Razão Normalizada Internacional (RNI) em faixa terapêutica (2,32), sendo suspenso o clopidogrel. Em Novembro de 2020, o uso de varfarina foi substituído pelo uso de Rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia.

Em outubro de 2021 a paciente começou a apresentar quadro de diátese hemorrágica, com hematomas em membros, hemorragia conjuntival e sangramento uterino anormal, sendo reduzida a dose de rivaroxabana para 15 mg uma vez ao dia. Apesar da redução de dose, manteve-se com presença de hematomas espontâneos, equimoses e lesões hemorrágicas em todo o corpo, especialmente em membros. Foi realizado novo ecocardiograma para avaliação do trombo de VE, sendo constatada a sua resolução, assim, foi suspensa a anticoagulação em Janeiro de 2023.

Após a suspensão antiagregação plaquetária e anticoagulação, ocorreu piora dos episódios de sangramento e, em março de 2023, foi encaminhada para a emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre devido ao surgimento de hematomas e equimoses difusos em todo o corpo. Negava febre, início recente de medicamentos, trauma ou qualquer outra queixa. O exame físico na chegada ao hospital evidenciava bom estado geral, pressão arterial de 122/72 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm, saturação periférica de oxigênio de 98% e frequência respiratória de 16 irpm. Presença de equimoses e hematomas difusos, principalmente em membros inferiores, sem petéquias ou sangramento mucoso.

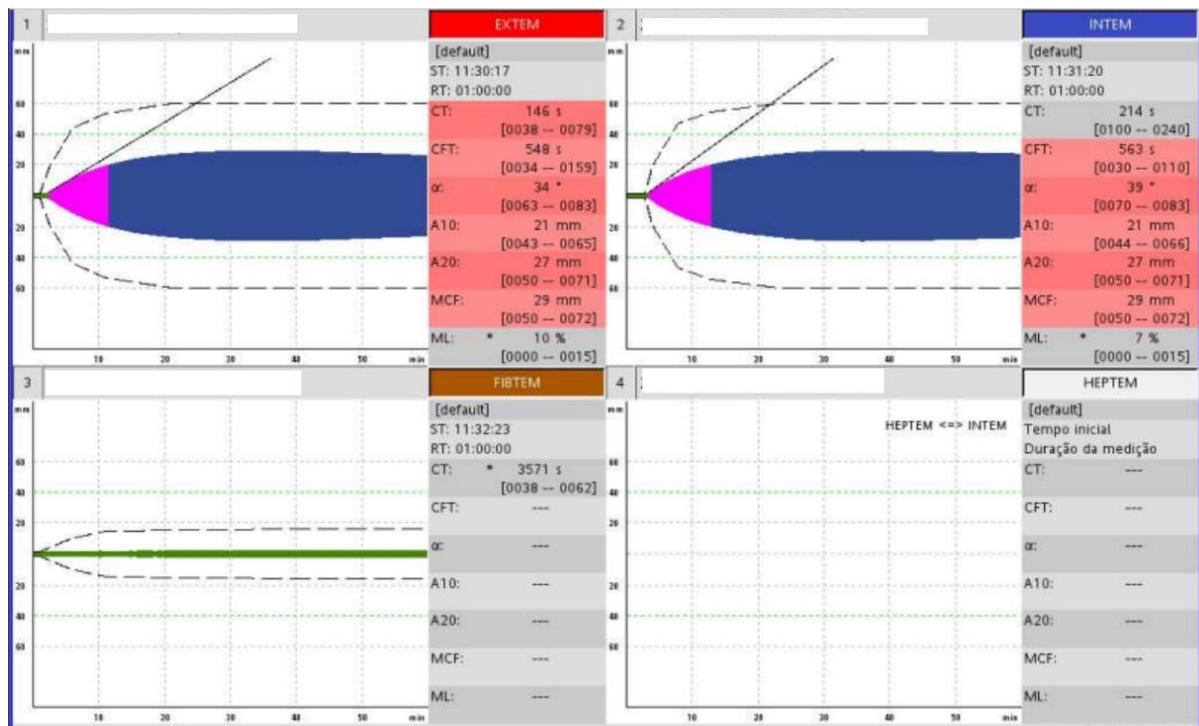
Tabela 2 - Exames Laboratoriais

Exame	Resultado	Valor de Referência
TP/RNI	18,3s / 1,56	10 - 14s / 0,8 - 1,0
TTPa	29 s	22 a 40 s
Fibrinogênio	37 mg/dL	200 - 393 mg/dL
AST	28 U/L	< 32 U/L
ALT	34 U/L	< 31 U/L
Bilirrubina Total	1,6 mg/dL	0,2 - 1,2 mg/dL
Bilirrubina Direta	0,6 mg/dL	< 1,0 mg/dL
Bilirrubina Indireta	1,0 mg/dL	< 0,5 mg/dL
Albumina	3,6 g/dL	3,5 - 5,2 g/dL
Creatinina	1,21 mg/dL	0,6 - 1,2 mg/dL
Ureia	62 mg/dL	20 - 50 mg/dL
Hemoglobina	8,9 g/dL	11,5 - 14,9 d/dL
Reticulócitos	4,61%/ 120.000	0,5 - 1,5% / 25.000 - 100.000
Hemácias Fragmentadas	1 - 3%	< 1%
Leucócitos	8.630/ μ L	3.500 - 12.000/ μ L
Plaquetas	69.000/ μ L	150.000 - 450.000/ μ L

LDH	401 U/L	125 - 220 U/L
D-dímeros	>20 µL/mL	< 0,5 µL/mL

Legenda: TP/RNI, tempo de protrombina/razão normalizada internacional; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; LDH, lactato desidrogenase.

Figura 6 - Tromboelastometria



Nota: grave comprometimento da formação, crescimento e consistência do coágulo devido defeito pronunciado nas vias intrínseca e extrínseca, além de hipofibrinogenemia severa que reduz a firmeza do coágulo.

Após os exames laboratoriais, foi iniciado suporte transfusional com crioprecipitado devido constatação de hipofibrinogenemia severa e iniciada investigação do quadro em busca de uma etiologia para a coagulopatia. Os exames laboratoriais e evolução clínica eram compatíveis com o diagnóstico de Coagulação Intravascular (CIV) de causa incerta. Para investigação etiológica foi realizada uma extensa avaliação e revisão das causas de Coagulação Intravascular :

1. **Causas Imunes:** Fator Anti-Nuclear (FAN), anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2-glicoproteína IgG e IgM, anti-DNA, anti-ENA, Fator Reumatóide, e Coombs Direto negativos, além de dosagem de C3 81 mg/dL e C4 18mg/dL (dentro do limite

da normalidade) e IgG4 sérico 332 mg/L (VR* 30 - 2010). Em nenhum momento a paciente demonstrou piora da função hepática ou de alterações que sugerissem o recrudescimento da Hepatite Autoimune.

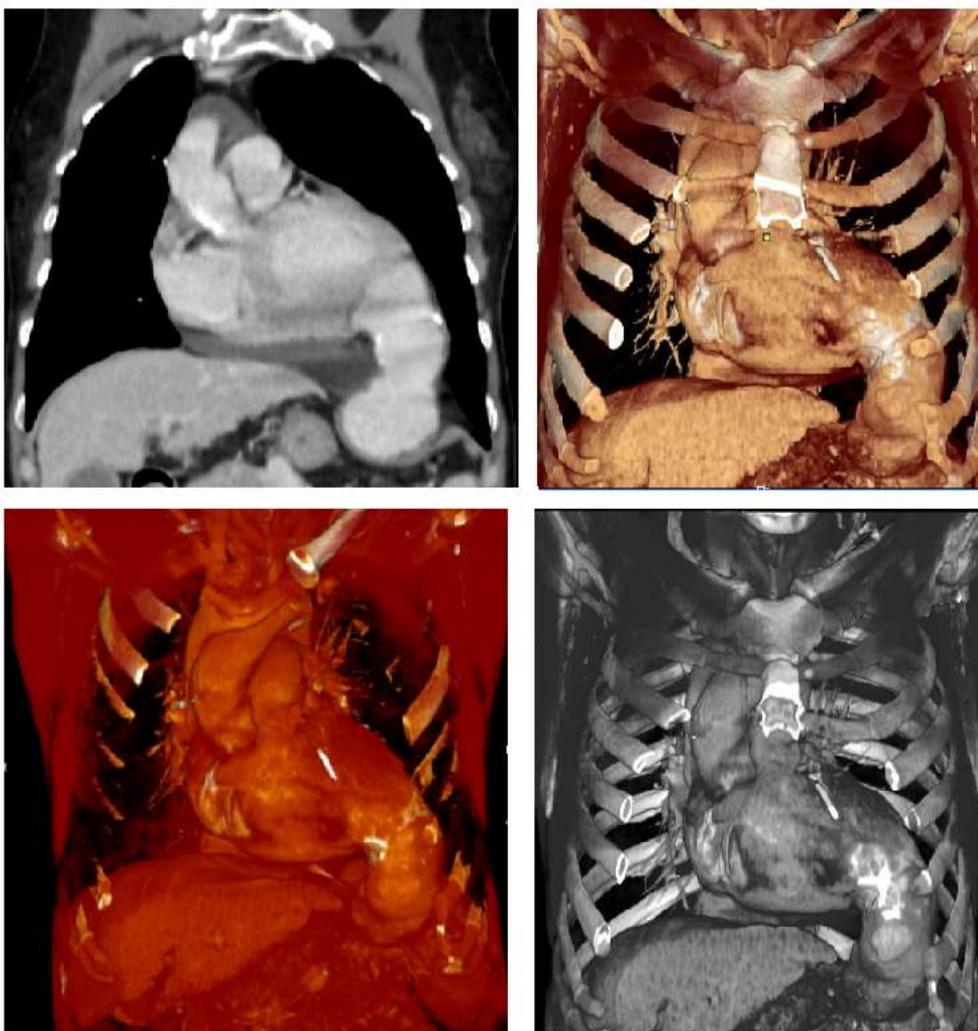
2. **Causas Oncológicas:** alfafetoproteína, eletroforese de proteínas séricas e urinárias, beta-2-microglobulina sérica 3370 ng/dL (VR* 607 - 2295), cadeias leves livres Kappa 35,77mg/L (VR* 3,3 - 19,4) e lambda 43,96mg/L (VR* 5,71 - 26,3). Tomografias Computadorizadas: crânio com discretas hipodensidades em substância branca sugestivas de microangiopatia; tórax evidenciando volumoso aneurisma apical de ventrículo esquerdo medindo 7,6 cm x 5,9 cm em seus maiores eixos, sem trombo em seu interior; e abdome evidenciando hepatopatia crônica. Ecografia pélvica transvaginal sem evidência de neoplasia. Mamografia categoria BI-RADS 1 bilateral (normal). A paciente tinha estudo endoscópico e colonoscópico dos últimos 5 anos, sem lesões neoplásicas. Também não foram encontradas lesões cutâneas sugestivas de neoplasias.

3. **Causas infecciosas:** hemocultura, urocultura, PCR para COVID-19 e Influenza negativos. Sem evidência de vegetações intracardíacas. A paciente não apresentou febre, alteração de provas inflamatórias ou sintomas que sugerissem quadro infeccioso subjacente.

Tendo em vista a exclusão de outras possíveis etiologias para a Coagulação Intravascular apresentada, foi levantada a hipótese de que a causa mais provável seria o aneurisma volumoso de ventrículo esquerdo, mesmo sendo com escassas evidências na literatura sobre este assunto.

Inicialmente a paciente foi tratada com suporte transfusional de crioprecipitado, com necessidade quase diária de receber hemocomponentes, mantendo as manifestações clínicas hemorrágicas e sem apresentar uma elevação expressiva ou duradoura dos níveis de fibrinogênio. Pela ausência de resposta ao tratamento, realizou-se uma reunião entre as equipes de Medicina Interna, Hematologia e Hepatologia, e foi iniciada a anticoagulação com Heparina Não Fracionada endovenosa para controle do quadro. Após dois dias de terapia houve melhora dos níveis de fibrinogênio (de 37 para 152 mg/dL), melhora clínica expressiva (sem novos eventos hemorrágicos) e a paciente não precisou mais de suporte transfusional. Assim, considerou-se que a paciente apresentou uma boa resposta ao uso de HNF.

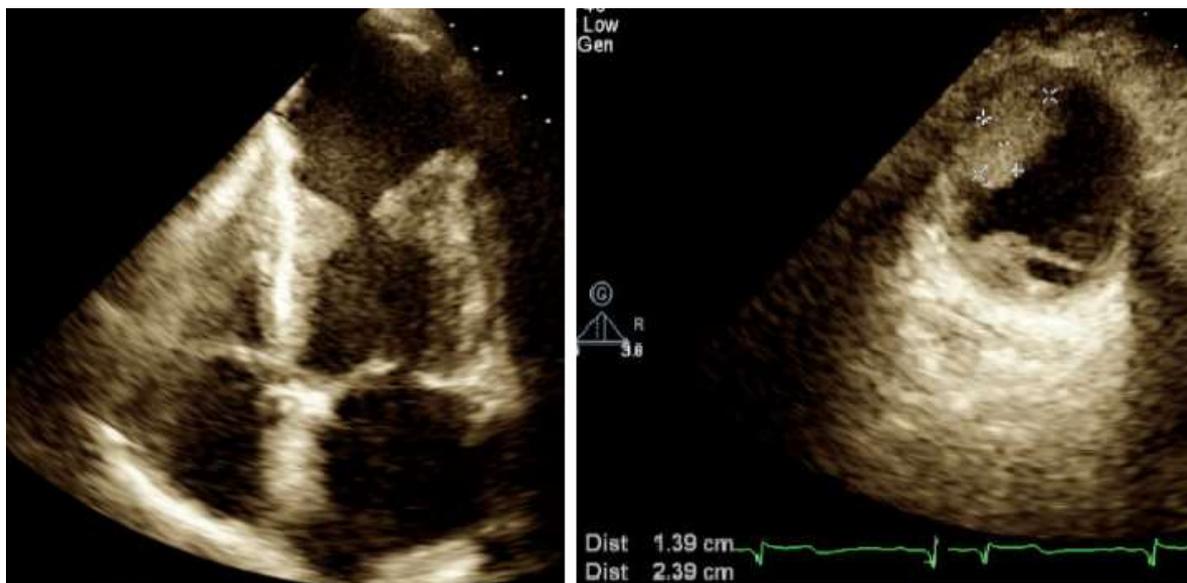
Figura 7 - Tomografia Computadorizada com reconstrução tridimensional



Nota: volumoso aneurisma do ventrículo esquerdo, que causa impressão sobre hemicúpula diafragmática esquerda, se insinuando para abdômen superior, medindo cerca de 7,6 x 5,9 cm.

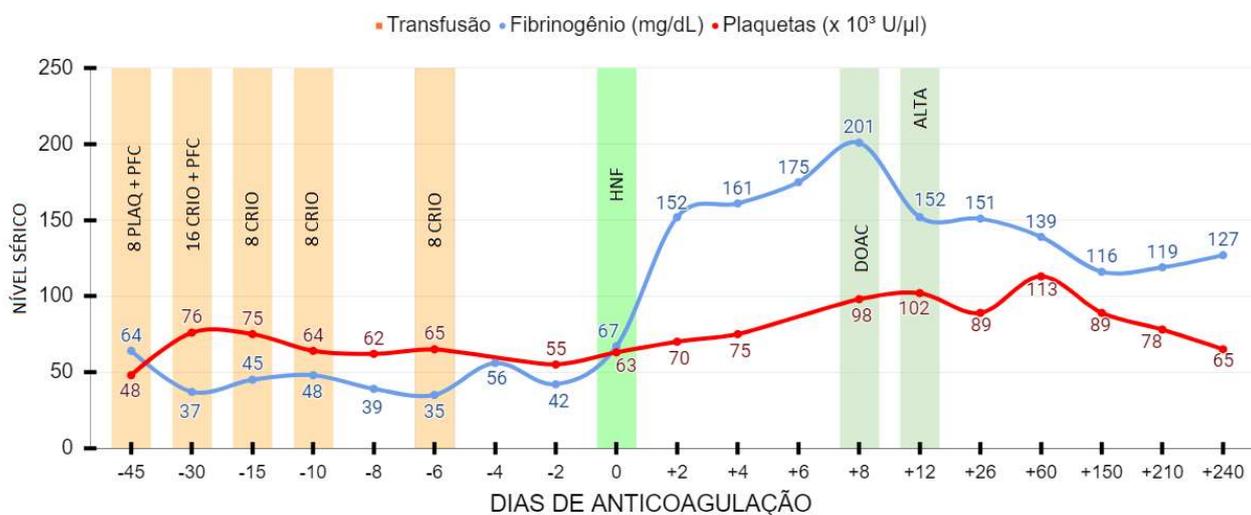
Após uma semana de tratamento, os níveis de fibrinogênio alcançaram 201 mg/dL (faixa da normalidade). Foi então realizada a transição da anticoagulação endovenosa para anticoagulação oral com rivaroxabana. A paciente permaneceu em observação por mais três dias, com manutenção dos níveis de fibrinogênio, sem sangramentos ou novos hematomas, e recebeu alta hospitalar. Segue em acompanhamento ambulatorial no HCPA sem novas intercorrências hemorrágicas desde então, mantendo níveis aceitáveis de fibrinogenemia (entre 119 e 165 mg/dL) nas consultas ambulatoriais durante os oito meses que sucederam a internação. Além disso, está sendo acompanhada pela equipe de cirurgia cardíaca do HCPA, em avaliação sobre a possibilidade e eventual benefício de tratamento cirúrgico do aneurisma ventricular.

Figura 8 - Ecocardiograma Transtorácico (3)



Nota: comparativamente ao exame do dia 16/03/2023, houve redução das dimensões do trombo localizado na parte apical do pseudoaneurisma.

Gráfico 1 - Evolução laboratorial após anticoagulação



Nota: A evolução demonstra que após o início da anticoagulação (no D0) a paciente apresentou melhora dos exames laboratoriais (fibrinogênio e plaquetas) e tornou-se independente de transfusões de hemocomponentes.

Legenda: 8 PLAQ, 8 unidades de plaquetas; PFC, plasma fresco congelado 500ml; 16 CRIO, 16 unidades de crioprecipitado; 8 CRIO, 8 unidades de crioprecipitado; HNF, heparina não fracionada; DOAC, Anticoagulante Oral Direto (Rivaroxabana).

5 DISCUSSÃO

A apresentação do quadro com fenômenos hemorrágicos, consumo de fatores de coagulação, principalmente de fibrinogênio, aumento expressivo de produtos de degradação da fibrina, com evidências de hemólise (LDH e reticulócitos aumentados, com hemácias fragmentadas no sangue periférico) direcionou o diagnóstico de CIV no caso descrito. Além disso, a piora clínica após a suspensão da rivaroxabana pode ter exacerbado um quadro crônico prévio subjacente.

A paciente tem cirrose hepática, que é uma etiologia conhecida de CIVD em suas formas graves, descompensadas. Contudo, a paciente apresentava boa função hepática residual (Child-Pugh A5) e teve como única complicação da cirrose um sangramento de varizes de esôfago após trombólise quando teve o infarto agudo do miocárdio. Há, portanto, uma desproporção entre a gravidade do quadro hepático e hematológico, o que sugere que a cirrose não seja a etiologia da CIV.

Foi realizada investigação de outras possíveis causas adquiridas de CIV, sendo excluídas neoplasias, estados inflamatórios agudos, sepse, gestação e outras doenças autoimunes, de forma que o aneurisma gigante de ventrículo esquerdo passou a tornar-se a etiologia mais plausível para o quadro apresentado. Há possibilidade de que o quadro de hepatopatia crônica tenha contribuído para a produção deficitária de fatores de coagulação, em especial o fibrinogênio, de forma que a paciente não fosse capaz de compensar o consumo dos fatores pelo quadro de CIV crônica e apresentasse níveis tão baixos de fibrinogenemia. Cabe ressaltar que, em dado momento da evolução clínica, mesmo sem evidência de trombo no VE a paciente permaneceu com o distúrbio da coagulação e manifestações clínicas de CIV, demonstrando que a presença de estase sanguínea e turbilhamento dentro do aneurisma ventricular já era o suficiente para ativar o sistema de coagulação e causar a CIV.

A busca na literatura por casos semelhantes evidenciou apenas um caso relatado por Stamama Et al. em 1981: paciente masculino de 59 anos que portava aneurisma ventricular após complicação mecânica pós-infarto agudo do miocárdio. Evoluiu com equimoses e hematúria macroscópica, primeiramente atribuída à pólipos vesicais, eletrocoagulados. No entanto, a persistência da hematúria após o procedimento levou à descoberta de distúrbio da hemostasia, com trombocitopenia (65.000 plaquetas/ μ L), hipofibrinogenemia (0,80 g/L) e aumento dos PDF. A investigação clínico-radiológica era negativa para etiologia neoplásica para a CIV. Após o tratamento com calciparina, uma HNF, os eventos hemorrágicos cessaram

em paralelo a uma melhora dos exames de coagulação (fibrinogênio aumentou de 0,65g/l para 2,2 g/l).

No caso relatado no nosso trabalho, o tratamento com heparina não fracionada foi aventado após discussão com as especialidades médicas envolvidas (Medicina Interna, Hematologia e Gastroenterologia) com base na fisiopatologia do acometimento. Assim como no relato francês, a paciente apresentou resposta muito satisfatória, com recuperação dos níveis de fibrinogênio em poucos dias e controle total das manifestações hemorrágicas, o que a tornou independente de transfusão de hemoderivado e permitiu a alta hospitalar.

Apesar de as heparinas serem as drogas mais estudadas e seguras no controle da CIV, foi optado por realizar transição para rivaroxabana após o controle do quadro para possibilitar a alta hospitalar da paciente, tendo em vista a inviabilidade financeira no Brasil de manter anticoagulação domiciliar com heparina por tempo indefinido. Após a transição, houve discreta redução nos níveis de fibrinogênio, porém que se mantiveram acima de 100mg/dL, sugerindo um controle adequado do quadro de forma crônica.

Ainda é incerto o benefício de tratamento cirúrgico do aneurisma de ventrículo esquerdo no caso supracitado, tendo em vista a extrema raridade do caso, porém pode ser que a correção cirúrgica do fator mecânico causador de estase e turbilhonamento sanguíneos possa interromper o mecanismo de hiperativação do sistema de coagulação e consequentemente o consumo excessivo dos fatores de coagulação causado pela CIV.

A extrema raridade de casos como este justifica a inviabilidade de realizar ensaios clínicos randomizados ou outros estudos de grande porte sobre o tema neste momento. Porém, o eventual relato de novos casos ou série de casos semelhantes pode possibilitar maior grau de evidência às condutas sugeridas por este relato de caso.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paciente relatada apresentou um quadro de CIVL crônica agudizada com manifestações hemorrágicas, sem outra etiologia provável identificada além do aneurisma gigante de ventrículo esquerdo. O caso se torna especialmente relevante devido à ausência de evidência consensual na literatura de que o quadro de CIVL crônico pode ser causado por aneurisma de ventrículo esquerdo, sendo a principal evidência sobre o tema até o momento um único relato de caso. O sucesso terapêutico com a anticoagulação se soma às escassas evidências sobre o tratamento da CIVL por aneurisma ventricular e sugere que este seja um tratamento efetivo para controle das manifestações hemorrágicas. São necessários mais

relatos sobre casos semelhantes para reforçar as evidências sugeridas por este trabalho e possibilitar a realização de estudos de maior porte.

REFERÊNCIAS

ADELBORG, Kasper; LARSEN, Julie B.; HVAS, Anne-Mette. **Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management.** *British Journal of Haematology*, v. 192, n. 5, p. 803–818, 2021.

BECHMANN, Lars P.; SICHAU, Matthias; WICHERT, Marc; et al. **Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis.** *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, v. 31, n. 1, p. 75–82, 2011.

BICK, R. L. **Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 24, n. 1, p. 3–18, 1998.

BOSCH, Jaime; THABUT, Dominique; ALBILLOS, Agustín; et al. **Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial.** *Hepatology (Baltimore, Md.)*, v. 47, n. 5, p. 1604–1614, 2008.

BOSCH, Jaime; THABUT, Dominique; BENDTSEN, Flemming; et al. **Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial.** *Gastroenterology*, v. 127, n. 4, p. 1123–1130, 2004.

CALLEJAS RUBIO, J. L.; ORTEGO CENTENO, N.; DÍEZ RUIZ, A.; et al. **The treatment with low-molecular-weight heparin of disseminated intravascular coagulation secondary to an aortic aneurysm.** *Revista Clinica Espanola*, v. 198, n. 11, p. 781–782, 1998.

COSTELLO, Ryan A.; NEHRING, Sara M. **Disseminated Intravascular Coagulation.** In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>>. Acesso em: 26 dez. 2023.

FINE, N. L.; APPLEBAUM, J.; ELGUEZABAL, A.; et al. **Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm.** *Archives of Internal Medicine*, v. 119, n. 5, p. 522–526, 1967.

FURIE, Bruce; FURIE, Barbara C. **Mechanisms of thrombus formation.** *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 9, p. 938–949, 2008.

GANDO, S.; NANZAKI, S.; KEMMOTSU, O. **Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis.** *Annals of Surgery*, v. 229, n. 1, p. 121–127, 1999.

GANDO, Satoshi; SAITOH, Daizoh; OGURA, Hiroshi; et al. **Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey.** *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 1, p. 145–150, 2008.

HAN, Yu-Yu; SUN, Li-Ming; YUAN, Si-Ming. **Localized intravascular coagulation in venous malformations: A system review.** *Phlebology*, v. 36, n. 1, p. 38–42, 2021.

HAYASHI, Tomoe; MORISHITA, Eriko; OHTAKE, Hiroshi; et al. **Expression of annexin II in experimental abdominal aortic aneurysms**. *International Journal of Hematology*, v. 90, n. 3, p. 336–342, 2009.

HAYASHI, Tomoe; NAKAGAWA, Noriharu; KADOHIRA, Yasuko; et al. **Rivaroxaban in a patient with disseminated intravascular coagulation associated with an aortic aneurysm: a case report**. *Annals of Internal Medicine*, v. 161, n. 2, p. 158–159, 2014.

HOLLAND, Lorne L.; BROOKS, Jay P. **Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results**. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 126, n. 1, p. 133–139, 2006.

KIENAST, J.; JUERS, M.; WIEDERMANN, C. J.; et al. **Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation**. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 4, n. 1, p. 90–97, 2006.

KONSTANTINIDES, Stavros V.; MEYER, Guy; BECATTINI, Cecilia; et al. **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)**. *European Heart Journal*, v. 41, n. 4, p. 543–603, 2020.

LEVI, M.; TOH, C. H.; THACHIL, J.; et al. **Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology**. *British Journal of Haematology*, v. 145, n. 1, p. 24–33, 2009.

LEVI, Marcel; SIVAPALARATNAM, Suthesh. **Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis**. *Expert Review of Hematology*, v. 11, n. 8, p. 663–672, 2018.

LIPPI, Giuseppe; LANGER, Florian; FAVALORO, Emmanuel J. **Direct Oral Anticoagulants for Disseminated Intravascular Coagulation: An Alliterative Wordplay or Potentially Valuable Therapeutic Interventions?**. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 46, n. 4, p. 457–464, 2020.

MASUDA, H.; ZHUANG, Y. J.; SINGH, T. M.; et al. **Adaptive remodeling of internal elastic lamina and endothelial lining during flow-induced arterial enlargement**. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 19, n. 10, p. 2298–2307, 1999.

MOSNIER, L. O.; MEIJERS, J. C.; BOUMA, B. N. **Regulation of fibrinolysis in plasma by TAFI and protein C is dependent on the concentration of thrombomodulin**. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 85, n. 1, p. 5–11, 2001.

MUCIÑO-BERMEJO, Jimena; CARRILLO-ESPER, Raúl; URIBE, Misael; et al. **Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient**. *Annals of Hepatology*, v. 12, n. 5, p. 713–724, 2013.

NAEYE, R. L. **Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid**. *Blood*, v. 19, p. 694–701, 1962.

- NAKAHARA, Kazunari; OKUSE, Chiaki; ADACHI, Seitaro; et al. **Use of antithrombin and thrombomodulin in the management of disseminated intravascular coagulation in patients with acute cholangitis.** *Gut and Liver*, v. 7, n. 3, p. 363–370, 2013.
- PAPAGEORGIU, Chrysoula; JOURDI, Georges; ADJAMBRI, Eusebe; et al. **Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies.** *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 24, n. 9_suppl, p. 8S-28S, 2018.
- PINTÃO, Maria Carolina Tostes; FRANCO, Rendrik F. **Coagulação intravascular disseminada.** *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 34, n. 3/4, p. 282–291, 2001.
- RADHAKRISHNAN, S.; GHISTA, D. N.; JAYARAMAN, G. **Mechanics of left ventricular aneurysm.** *Journal of Biomedical Engineering*, v. 8, n. 1, p. 9–23, 1986.
- SALLAH, S.; WAN, J. Y.; NGUYEN, N. P.; et al. **Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study.** *Thrombosis and Haemostasis*, v. 86, n. 3, p. 828–833, 2001.
- SOLOVEY, A.; GUI, L.; KEY, N. S.; et al. **Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 101, n. 9, p. 1899–1904, 1998.
- SQUIZZATO, Alessandro; HUNT, Beverley J.; KINASEWITZ, Gary T.; et al. **Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation.** An international consensus. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 115, n. 5, p. 896–904, 2016.
- STAMAMA, M.; STARKMAN, C.; HORELLOU, M. H.; et al. **Coagulation intravasculaire disséminée chronique dans un cas d'anévrisme ventriculaire: Correction par l'héparine à faibles doses.** *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*, v. 74, n. 1, p. 111–116, 1981.
- TEN CATE, J. W.; TIMMERS, H.; BECKER, A. E. **Coagulopathy in Ruptured or Dissecting Aortic Aneurysms.** *The American Journal of Medicine*, v. 59, n. 2, p. 171–176, 1975.
- TSUJI, K.; EGUCHI, Y.; KODAMA, M. **Postoperative hypercoagulable state followed by hyperfibrinolysis related to wound healing after hepatic resection.** *Journal of the American College of Surgeons*, v. 183, n. 3, p. 230–238, 1996.
- VANDENBRIELE, Christophe; VANASSCHE, Thomas; PEETERMANS, Marijke; et al. **Rivaroxaban for the treatment of consumptive coagulopathy associated with a vascular malformation.** *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 38, n. 1, p. 121–123, 2014.
- VILLA, Erica; CAMMÀ, Calogero; MARIETTA, Marco; et al. **Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis.** *Gastroenterology*, v. 143, n. 5, p. 1253-1260.e4, 2012.
- VINCENT, Jean-Louis; FRANCOIS, Bruno; ZABOLOTSKIKH, Igor; et al. **Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With**

Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. JAMA, v. 321, n. 20, p. 1993–2002, 2019.

VON HEYMANN, Christian; JONAS, Sven; SPIES, Claudia; et al. **Recombinant activated factor VIIa for the treatment of bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of published data.** Critical Care, v. 12, n. 1, p. R14, 2008.

WADA, H.; TANIGAWA, M.; WAKITA, Y.; et al. **Increased plasma level of interleukin-6 in disseminated intravascular coagulation.** Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis, v. 4, n. 4, p. 583–590, 1993.

WADA, H.; THACHIL, J.; DI NISIO, M.; et al. **Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines.** Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 2013.

WARREN, B. L.; EID, A.; SINGER, P.; et al. **Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.** JAMA, v. 286, n. 15, p. 1869–1878, 2001.

YAMADA, Shinya; ASAKURA, Hidesaku. **Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. 1296, 2022.

YAMAMOTO, K.; LOSKUTOFF, D. J. **Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreases in the expression of urokinase-type but not tissue-type plasminogen activator.** The Journal of Clinical Investigation, v. 97, n. 11, p. 2