

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p704-717

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA ASSOCIADA A SEPSE: IMPACTOS DA TERAPIA ANTICOAGULANTE

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION ASSOCIATED WITH SEPSIS: IMPACTS OF ANTICOAGULANT THERAPY

Evaniza Raquel Cezário dos Santos Pereira¹
Beatriz Raíssa Silva Varela²
Ubiraidys de Andrade Isidoro³
Francisco Carlos Oliveira Júnior⁴
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa⁵
Emanuely Rolim Nogueira⁶

RESUMO: Objetivo: Conhecer os impactos da terapia anticoagulante nos pacientes que desenvolvem coagulação intravascular disseminada. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: LILACS, PubMed, Scielo, entre os meses de fevereiro e março de 2023, utilizando os descritores extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e através do operador booleano AND. Tendo como critérios de inclusão: artigos que estejam disponíveis na íntegra, em português, inglês e espanhol. Os artigos foram analisados e apresentados em forma de tabela nos resultados e em seguida, discutidos. **Resultados e discussões:** A sepse é a principal condição clínica associada à Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Em alguns casos, a progressão clínica é rápida e grave, e um tratamento precoce é crucial para uma melhor recuperação. Utilizando o escore de diagnóstico de CIVD proposto pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, investigamos a incidência de CIVD em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva. Analisamos retrospectivamente as concentrações séricas dos marcadores de coagulação e fibrinólise nas primeiras 72 horas da internação, assim como o papel desses marcadores como indicadores precoces do desenvolvimento de CIVD. **Conclusão:** Portanto, evidenciou-se que, uma vez que os ensaios clínicos de terapia para sepse

¹ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

² Enfermeira pelo Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

³ Fisioterapeuta Docente do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

⁴ Médico Docente do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

⁵ Fisioterapeuta; Docente do Centro Universitário Santa Maria- UNIFSM.

⁶ Enfermeira; Docente do Centro Universitário Santa Maria UNIFSM.

têm priorizado a intervenção precoce na interrupção do ciclo vicioso de inflamação e coagulação desencadeado pela infecção, a identificação de fenótipos da coagulopatia pode desempenhar um papel fundamental na personalização do tratamento do paciente e, potencialmente, na melhoria dos desfechos clínicos.

Descritores: Anticoagulação; CIVD; Sepsis.

ABSTRACT: Objective: *To understand the impacts of 705vidente705lante therapy on patients who develop disseminated intravascular coagulation. Method: This is na integrative literature review. Searches were carried out in the following databases: LILACS, PubMed, Scielo, between the months of February and March 2023, using the descriptors extracted from DeCS (Descriptors in Health Sciences) and through the Boolean operator AND. The inclusion criteria are: articles that are available in full, in Portuguese, English and Spanish. The articles were analyzed and presented in table form in the results and then discussed. Results and discussions: Sepsis is the main clinical condition associated with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). In some cases, clinical progression is rapid and severe, and early treatment is crucial for a better recovery. Using the DIC diagnostic score proposed by the International Society of Thrombosis and Hemostasis, we investigated the incidence of DIC in patients admitted to the intensive care unit. We retrospectively analyzed the 705vide concentrations of coagulation and fibrinolysis markers in the first 72 hours of hospitalization, as well as the role of these markers as early indicators of the development of DIC. Conclusion: Therefore, it was 705vidente that, since clinical trials of therapy for sepsis have prioritized early intervention to interrupt the vicious cycle of inflammation and coagulation triggered by infection, the identification of coagulopathy phenotypes can play a fundamental role in personalization patient treatment and, potentially, improving clinical outcomes.*

Descriptors: Anticoagulation; DIC; Sepsis.

INTRODUÇÃO

A sepsis é definida como uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção que leva à falência de órgãos com risco de vida, e representa uma das principais causas de mortalidade. Ademais, estudos evidenciam que a resposta ao tratamento e os resultados clínicos de pacientes com sepsis variam consideravelmente, pelo fato da sepsis ser uma síndrome altamente heterogênea com etiologia e fisiopatologia variáveis (VALERIANI *et. al.* 2020).

Guerra *et. al.* (2020), afirma que, como protocolo padrão, a base do tratamento da sepsis envolve o seu reconhecimento precoce, o controle da fonte de infecção, a administração imediata e eficaz de antibióticos na dose certa, a ressuscitação volêmica imediata e os índices dinâmicos da responsividade a fluidos. Ademais, Menezes *et. al.* (2019) relata que a sepsis é um agravo de elevada letalidade, especialmente nos hospitais públicos vinculados ao Sistema Único de Saúde, contudo, com a adoção do protocolo é notório o progressivo aumento das altas hospitalares e da diminuição das transferências para unidades de terapia intensiva.

Nesse interím, Cecconi *et. al.* (2018) aborda que além da sepsis estar associada a uma mortalidade alta, muitos dos que sobrevivem se associam a uma morbidade a longo prazo, com isso tem-se desenvolvido pesquisas que visam melhorar a definição das populações de pacientes para permitir estratégias de gerenciamento particularizadas combinadas com o perfil molecular e bioquímico de cada indivíduo, buscando por agentes farmacológico que demostrem melhoria no quadro clínico dos pacientes e modificação do processo da doença.

De acordo com Kudo *et. al.* (2021), uma terapia específica para a sepsis pode beneficiar alguns, mas não todos os pacientes, além do mais apresenta que estudos recentes classificaram a sepsis em vários fenótipos com características distintas usando análise de cluster, um método de aprendizado de máquina não supervisionado que pode identificar grupos relativamente homogêneos em uma população

heterogênea, e que esses estudos indicaram que terapias específicas conferiram benefícios apenas em pacientes com fenótipos específicos de sepse.

Assim sendo, a resposta do paciente a uma terapia específica para sepse depende de fenótipos sépticos subjacentes caracterizados por diferentes padrões de disfunção orgânica, incluindo desregulação variável da cascata de coagulação. Por consequência, as anormalidades da coagulação ocorrem em cerca de 50% a 70% dos pacientes com sepse, mas apenas 35% deles desenvolvem coagulação intravascular disseminada (VALERIANI *et. al.* 2020).

Logo, Martínez; Sanchez (2018), define a coagulação intravascular disseminada (CIVD) como uma síndrome adquirida, secundária a patologias subjacentes, no qual a ativação localizada da coagulação e a resposta inflamatória generalizada podem levar a danos teciduais e microvasculares onde a isquemia não é facilmente identificável por métodos clínicos usuais ou por simples medidas laboratoriais, porém pode se manifestar com insuficiência renal, hepática, respiratória ou alterações do sistema nervoso central, além do mais, relata que a CIVD deriva, principalmente, de estados infecciosos, desenvolvendo-se comumente em paciente com sepse.

Em síntese, distúrbios de coagulação, que variam de alterações sutis nos parâmetros de coagulação à coagulação intravascular disseminada fatal, são comuns em pacientes sépticos. Nesse ínterim, os distúrbios da coagulação sanguínea desempenham um papel fundamental na disfunção orgânica, sendo um dos fatores mais importantes que contribuem para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS) na sepse (YU *et. al.* 2021).

Dessa forma, a terapia anticoagulante é, portanto, necessária para prevenir MODS, mas os critérios de elegibilidade permanecem controversos, esse fato pode ser explicado por causa da sepse se apresentar como uma síndrome altamente heterogênea, o que implica nos resultados negativos dos estudos clínicos sobre o seu tratamento. Entretanto, como defesa contra esses maus resultados, é esperado que as terapias anticoagulantes sejam benéficas com base na fisiopatologia da sepse, além disso, essa patologia foi recentemente subdividida em vários fenótipos com diferentes desfechos terapêuticos (UMEMURA *et. al.* 2018).

O objetivo desse estudo é conhecer os benefícios da terapia anticoagulante nos pacientes que desenvolvem coagulação intravascular disseminada.

JUSTIFICATIVA

É necessário aprofundar conhecimentos sobre a sepsis, por ser uma patologia com alta incidência na prática médica e por ser uma das principais causas de mortalidade hospitalar tardia. Com isso, é fundamental estabelecer precocemente o diagnóstico de sepsis e ser implementada a terapia adequada melhor será o prognóstico do paciente.

Além do mais, pelo fato da sepsis ser uma patologia heterogênea com diferentes respostas ao manejo terapêutico, a depender do paciente, é importante analisar quais opções podemos ter disponíveis para evitar a progressão da sepsis e levar ao desenvolvimento de uma coagulação intravascular disseminada com posterior falência orgânica e, em casos mais graves, ao óbito. Portanto é importante fundamentar o conhecimento acerca da intervenção precoce para que os pacientes não evoluam ao óbito. Assim, elucidando os possíveis efeitos da terapia anticoagulante no manejo da sepsis aumentando o embasamento dos profissionais médicos sobre o assunto.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida baseada nas seis fases do processo de elaboração: 1ª fase - elaboração da pergunta norteadora; 2ª fase - busca ou amostragem da literatura; 3ª fase - coleta de dados; 4ª fase - análise

crítica dos estudos incluídos; 5ª fase - discussão dos resultados; 6ª fase - apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

PERGUNTA CONDUTORA

Quais os resultados da intervenção da terapia anticoagulante nos pacientes com sepsis que desenvolvem coagulação intravascular disseminada?

CASUÍSTICA

A pesquisa foi realizada por meio da seleção de artigos científicos publicados em períodos indexados nas bases de dados do LILACS, PubMed, Scielo, tendo a busca dos dados ocorrida de agosto de 2022 a outubro de 2022, utilizando os descritores extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), com base nas palavras-chave: Anticoagulação, CIVD, Sepsis, através do operador booleano AND, OR e NOT.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram selecionados artigos de acordo com os critérios de inclusão: revisão integrativa, revisão narrativa, estudo randomizado, revisão sistemática, metanálise, estudo de coorte multicêntrico, artigos que estejam disponíveis na íntegra, em português, inglês, espanhol publicados no período de 2018 a 2022, de acesso gratuito, e que abordem o tema coagulação intravascular disseminada, sepsis, terapia anticoagulante. Foram excluídos estudos de resumos, teses, dissertações e monografias.

PROCEDIMENTOS DE COLETA

A seleção dos artigos encontrados com a busca nas diferentes bases de dados foi realizada inicialmente pela seleção títulos, os que tenham relação com o objetivo, foram selecionados para a leitura do resumo e os que apresentaram informações pertinentes à revisão.

As informações registradas dos artigos científicos utilizados neste estudo foram coletadas com a utilização de um instrumento que contém as seguintes informações: numeração, autor(es), título, periódico, local de estudo, ano do artigo, volume, número, descritores/palavras-chave, objetivo/questão de investigação, metodologia, resultados, limitações/recomendações (APÊNDICE A). De posse das informações obtidas, fez-se a leitura dos artigos destacando o que foi relevante para o estudo.

ANÁLISE DOS DADOS E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Nesta etapa os dados foram compilados sintetizados, agrupados e organizados em um quadro sinóptico para comparação e discussão das informações, com base na literatura pertinente.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A presente revisão de literatura assegura os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para citações e referências dos autores as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Quadro 1 - resultados da análise dos artigos sobre o tema coagulação intravascular disseminada associada a sepsis: impactos da terapia anticoagulante.

AUTOR/ANO	TÍTULO	ACHADOS
AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes <i>et. al</i> , 2018.	A sepsis é um grave problema de saúde na América Latina: uma chamada à ação!	Com o objetivo de reduzir o ônus da sepsis em todo o mundo, em 2012 a Global Sepsis Alliance (GSA) criou o primeiro Dia Mundial da Sepsis (DMS), para ser uma plataforma de lançamento para a Declaração Mundial da Sepsis. As finalidades do DMS são aumentar a percepção sobre a importância da sepsis em meio ao público leigo, profissionais de saúde e formuladores de políticas; e encorajar programas de melhoria da qualidade para identificação e tratamento precoce da sepsis. Desde então, têm crescido em todo o mundo as iniciativas para melhorar a conscientização sobre sepsis, com eventos direcionados ao público leigo, equipes de profissionais de saúde e formuladores de políticas.
CECCONI <i>et al.</i> , 2018.	Sepsis and septic shock. Reino Unido: The Lancet	A busca continua por melhores técnicas de diagnóstico que possam facilitar esse objetivo e por um agente farmacológico que possa melhorar os resultados, modificando o processo da doença. Enquanto se espera que este objetivo seja alcançado, a melhoria dos cuidados básicos, impulsionada pela educação e por programas de melhoria da qualidade, oferece a melhor esperança de aumentar os resultados favoráveis.
EGL <i>et al.</i> , 2021.	The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock	Como resultado, 79 recomendações baseadas em GRADE, 5 Declarações de Boas Práticas (GPS), 18 consensos de especialistas, 27 respostas a perguntas básicas (BQs) e resumos de definições e diagnóstico de sepsis foram criados como respostas a 118 CQs. Também incorporamos informações visuais para cada CQ de acordo com o tempo de tratamento e também as distribuiremos como um aplicativo. Espera-se que o J-SSCG 2020 seja amplamente utilizado como uma diretriz útil à beira do leito no campo do tratamento da sepsis, tanto no Japão quanto no exterior, envolvendo múltiplas disciplinas.
Castro <i>et al.</i> , 2023.	Fraqueza muscular em pacientes internados na unidade de terapia intensiva com evolução de Sepsis: uma revisão integrativa	Foi evidente que os achados deste estudo viabilizaram a conscientização da problemática gerada pela infecção. Dessa forma, é imprescindível que o diagnóstico precoce seja priorizado para um melhor desfecho no tratamento, devendo ser iniciado logo na triagem durante as primeiras horas do atendimento médico.

Autores, 2023.

De acordo com Azevedo *et. al.* (2018), a incidência precisa da sepse é desconhecida, e faltam estudos populacionais sobre esta condição, especialmente nos países com baixa e média rendas. Contudo, extrapolações de dados populacionais de países de alta renda sugerem 30 milhões de casos de sepse, com cerca de 6 milhões de óbitos em todo o mundo a cada ano. Ademais, segundo dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) 2021, no Brasil, a letalidade por gravidade de desenvolvimento dos pacientes com sepse e choque séptico é de 36,55%, e nas unidade de terapia intensiva chega a 64,55%.

Recentemente, diversos estudos elucidaram achados que associam diferentes efeitos no tratamento anticoagulante da sepse em geral e na coagulação intravascular disseminada (CIVD) induzida por sepse, os quais evidenciaram diferentes efeitos nas taxas de mortalidade, que parcialmente são explicados pelas alterações típicas observadas na fisiopatologia da sepse, e dentre essas alterações há uma estreita relação entre infecção, inflamação e coagulação, no qual a ativação da cascata de coagulação é uma resposta precoce e comum ao desafio infeccioso (YU *et. al.* 2021).

Desse modo, segundo Umemura *et. al.* (2018), em certas situações durante a sepse, a trombose local pode funcionar como matrizes antimicrobianas para mediar um processo fisiológico de proteção do hospedeiro contra patógenos, atuando como efetor intrínseco da imunidade inata. Em contraste, a ativação excessiva contínua da inflamação pode resultar na ativação descontrolada da trombose, que ocorre como um estágio fisiológico inicial à medida que a CIVD induzida pela sepse se desenvolve, sendo assim, o processo sobrecarregado de trombose resulta no desenvolvimento de distúrbios trombóticos, não auxiliando mais na proteção do hospedeiro.

Ademais, o endotélio é o órgão mais importante na patogênese da CIVD, pois é a ponte entre a lesão tecidual e os componentes plasmáticos, nele se encontram os mecanismos hemostáticos: coagulação, anticoagulação, fibrinólise e antifibrinólise, e esses mecanismos associados as diferentes reações da resposta inflamatória geram dano microvascular em componentes endoteliais. Em síntese, no subendotélio está presente o fator tecidual, que é liberado na iminência de lesão vascular e desempenha um papel central como deflagrador da ativação inicial da via de coagulação. Por conseguinte, ocorre ativação celular que gera a presença de micropartículas pró-

coagulantes no sistema circulatório, levando à liberação de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucinas 1 e 6 (MARTÍNEZ; SANCHEZ (2018).

Nesse interím, o desencadeamento da CIVD na sepse é dependente do fator tecidual e da liberação de citocinas inflamatórias, que estão diretamente responsáveis pela atividade pró-coagulante; essa atividade leva ao aumento de componentes do sistema de coagulação, como o fator Xa, o complexo fator tecidual/VIIIa e ao aumento da trombina, como consequência ocorre um aumento no gasto de anticoagulantes endógenos como antitrombina e proteína C, culminando em uma anticoagulação inadequada; além do mais, ocorre a supressão da fibrinólise mediada pelo inibidor-1 do ativador do plasminogênio. Como resultado, essas alterações fisiopatológicas causam disfunção endotelial e formação de coágulos microvasculares, contribuindo para a falência múltipla de órgãos (WIEDERMANN, 2022).

Como citado anteriormente, em certas situações da sepse, a trombose local pode funcionar como matriz antimicrobiana atuando fisiologicamente como efetor intrínseco da imunidade inata conferindo proteção do hospedeiro contra patógenos. Desse modo, em revisão retrospectiva Tang *et. al.* (2020), relata que como a ativação da coagulação também contribui para a compartimentalização dos patógenos e reduz sua invasão, o tratamento anticoagulante em paciente sem coagulopatia significativa possui risco potencial. Sendo assim, terapias anticoagulantes em pacientes sem CIVD com sepse podem causar efeito contraditório inibindo a trombose defensiva do hospedeiro, não conseguindo melhorar a mortalidade.

Com isso, pelo fato dos pacientes com sepse representarem um grupo heterogêneo com diferentes fenótipos subjacentes, essa patologia foi subdividida em diversos fenótipos com variados desfechos terapêuticos, e, segundo Kudo *et. al.* (2021), a seleção de um fenótipo clínico ideal pode ser a chave para o sucesso de uma terapia específica para pacientes com sepse, pois o reconhecimento por meio dessa seleção permitiria identificar subgrupos de pacientes que se beneficiariam de tratamentos que afetam a cascata de coagulação.

Concisamente, a atividade essencial da fibrinólise se inicia quando o plasminogênio se converte em plasmina, e, em seguida, a plasmina degrada a fibrina. Entretanto, na maioria dos pacientes com sepse, a plasmina reduz de forma drástica,

isso resulta na geração de fenótipos trombóticos caracterizados pela inibição da fibrinólise induzida pelo inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), pois com a redução da plasmina faz com que os níveis de PAI-1 aumentem. Portanto, a eficácia da terapia anticoagulante deve ser examinada não na população heterogênea geral de doença crítica, mas em cada doença de base separadamente. (UMEMURA *et. al.* 2018).

Outrossim, Omidkhoda *et. al.* (2022), diz que embora a resolução do evento desencadeante ou doença de base geralmente seja suficiente para a correção da CIVD, a recuperação rápida da doença subjacente não pode ser observada em todos os pacientes, sendo então razoável no estado de hipercoagulabilidade extrema, administrar anticoagulantes para reduzir a ativação da coagulação intravascular, tratando diretamente os problemas de hemostasia e conferindo uma melhor evolução ao paciente.

Logo, Valeriani *et. al.* (2020), tendo em vista que os ensaios clínicos de terapia da sepse têm se concentrado em intervir precocemente na perda dos mecanismos do ciclo vicioso de inflamação e coagulação devido à infecção, refere que a identificação de fenótipos da coagulopatia podem ajudar a individualizar o atendimento ao paciente e possivelmente melhorar os resultados clínicos. Ademais, Yu *et. al.* (2021) menciona que pacientes sépticos com coagulação disfuncional expressa, são considerados candidatos à terapia anticoagulante, sendo considerado relevante a administração de anticoagulantes apenas no fenótipo com coagulopatia grave, evidenciado por baixa contagem de plaquetas, disfunção orgânica grave e níveis extremamente altos de produtos da degradação de fibrina e D-dímero.

Para Egi *et. al.* (2020) a eficácia da terapia anticoagulante para CIVD associada a sepse ainda é controversa, não sendo recomendado a administração de heparina ou análogos da heparina como tratamento padrão, pois tem evidencia muito baixa, sugerindo que pacientes sépticos podem apenas se beneficiar de reconhecimento precoce e tratamento específico, tais como adequada ressuscitação volêmica, coleta de culturas, início da antibioticoterapia e abordagem do foco infeccioso. Entretanto, Savioli (2020) aborda que o bloqueio de trombina pela heparina poderia reduzir a resposta inflamatória, com isso a terapia anticoagulante pode estar associada a

melhor prognóstico em pacientes que atendem os critérios para coagulopatia induzida por sepse, ou que estão com D-dímero muito elevado.

Ainda sobre os anticoagulantes utilizados no tratamento da CIVD associada a sepse, estudos demonstraram que a Proteína C Ativada (APC) conseguiu reduzir a mortalidade por possuir atuação na resposta do hospedeiro à infecção, com efeito na melhora da função endotelial, contribuindo para modulação da inflamação/coagulação e consequente redução da disfunção orgânica. Contudo, Martínez; Sanchez (2018) relata que atualmente o tratamento para CIVD associada à sepse com a APC não é recomendado devido a um estudo que não mostrou vantagem sobre o placebo. Ademais, ressalta que os resultados negativos possam ser justificados pelo uso da APC fora da janela de recomendação, ou seja, em pacientes com baixo grau de disfunção orgânica.

Por conseguinte, outro anticoagulante proposto é a trombomodulina solúvel humana recombinante (rhsTM), esta reduz a geração de trombina pela ativação da proteína C endógena e pode exercer uma atividade anti-inflamatória. Outrossim, Kudo *et. al.* (2021) evidenciou que o tratamento com rhsTM foi associado a menores taxas de mortalidade hospitalar apenas no fenótipo com coagulopatia grave. Além disso, nos resultados da meta-análise de Valeriani *et. al.* (2020), sugerem que a administração de rhsTM pode reduzir a mortalidade sem aumentar o risco de sangramento maior em pacientes sépticos com coagulopatia associada a sepse (SAC), mas não evidenciou benefício de sobrevida em pacientes sem SAC.

Sendo assim, foram encontrados benefícios de sobrevida associados às terapias anticoagulantes nos pacientes com sepse grave, sugerindo que esta é uma condição-chave que auxilia na determinação do alvo ideal para a terapia anticoagulante. Com isso, é enfatizado que a população geral com CIVD induzida por sepse nem sempre pode receber um benefício máximo de mortalidade com o uso de anticoagulantes, e que de fato, vários estudos encontraram efeitos nulos na redução da mortalidade com o uso dessa terapia, pois a administração de anticoagulantes sem a seleção apropriada de pacientes-alvo aumenta o risco de complicações hemorrágicas sem benefícios de sobrevida demonstrável, devendo ser evitado nesses casos (UMEMURA *et. al.* 2018).

Em conclusão, o reconhecimento de um fenótipo de coagulopatia em pacientes sépticos permanece um desafio, e o tratamento direto ainda não é padronizado, variando de acordo com o país e a fonte consultada. Dada a grande importância prognóstica da coagulação intravascular disseminada associada a sepse, e da sua heterogeneidade significativa presente na etiologia e fisiopatologia, é importante que os resultados dos ensaios terapêuticos com anticoagulantes continuem para confirmar e otimizar seu uso clínico. (WIEDERMANN, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, evidenciou-se que, uma vez que os ensaios clínicos de terapia para sepse têm priorizado a intervenção precoce na interrupção do ciclo vicioso de inflamação e coagulação desencadeado pela infecção, a identificação de fenótipos da coagulopatia pode desempenhar um papel fundamental na personalização do tratamento do paciente e, potencialmente, na melhoria dos desfechos clínicos.

Descreve que, uma vez que a ativação da coagulação desempenha um papel na contenção dos patógenos e na redução da sua disseminação, o uso de anticoagulantes em pacientes sem coagulopatia significativa pode apresentar riscos potenciais. Portanto, terapias anticoagulantes em pacientes com sepse que não têm Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) podem ter um efeito contraditório, inibindo a resposta defensiva do hospedeiro contra a trombose e, conseqüentemente, não melhorando a taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes *et al.* A sepse é um grave problema de saúde na América Latina: uma chamada à ação! São Paulo: **Instituto Latino Americano de Sepse**, 2018.

CECCONI, Maurizio; EVANS, Laura; LEVY, Mitchell; RHODES, Andrew. **Sepsis and septic shock. Reino Unido: The Lancet**, 2018.

EGI, Moritoki., OGURA, H., YATABE, T. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020. [S.l.]: **Journal Of Intensive Care**, 2021.

EVANS, Laura *et. al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. [S.l.]: **Critical Care Medicine**, 2021.

GUERRA, Andreza Santos; ASSIS, Elizano Santos; MENDONÇA, Ivana Oliveira. Identificação e tratamento precoce da sepse: uma revisão integrativa. João Pessoa: **Temas em Saúde**, 2020.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Protocolos gerenciados de Sepse. **Relatório Nacional**. São Paulo, 2021.

KUDO, Daisuke; GOTO, Tadahiro; UCHIMIDO, Ryo; HAYAKAWA, Mineji; YAMAKAWA, Kazuma; ABE, Toshikazu; SHIRAIISHI, Atsushi; KUSHIMOTO, Shigeki. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. **London, England: Critical Care**, 19 mar. 2021.

MARTÍNEZ, Alejandro; SANCHEZ, Lina Maria. Coagulación intravascular diseminada: una revisión de tema. **Colombia: Universidad y Salud**, 2018.

MENEZES, Larissa Estela Ferreira Jacó *et. al.* Perfil epidemiológico e análise da efetividade para prevenção de óbitos de pacientes inseridos em protocolo de sepse. São Paulo: **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 2019.

OMIDKHODA, Navid; ABEDI, Farshad; GHAVAMI, Vahid; RAHIMI, Hossein; SAMADI, Sara; ARASTEH, Omid; MOHAMMADPOUR, Amir Hooshang. The Effect of Heparin and Its Preparations on Disseminated Intravascular Coagulation Mortality and Hospitalization: a systematic review. [S.l.]: **International Journal of Clinical Practice**, 2022.

SAVIOLI, Felicio. Há uma justificativa para o uso de heparina nos pacientes graves com COVID-19? São Paulo: **Einstein**, 2020.

TANG, Ning; BAI, Huan; CHEN, Xing; GONG, Jiale; LI, Dengju; SUN, Ziyong. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Nova Jersey: **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, 2020.

UMEMURA, Y. *et al.* Optimal patient selection for anticoagulant therapy in sepsis: an evidence-based proposal from Japan. [S.l.]: **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, 2018.

VALERIANI, Emanuele *et al.* Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. [S.l.]: **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, 2020.

WIEDERMANN, Christian J. Antithrombin as Therapeutic Intervention against Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation: lessons learned from covid-19-associated coagulopathy. [S.l.]: **International Journal Of Molecular Sciences**, 2022.

YU, Sihan; MA, Xiaochun; LI, Xu. Phenotype-oriented anticoagulant therapy for sepsis: still a work in progress. Berlim, Alemanha: **International Journal Of Hematology**, 2022.