

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD):
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RONNY PETERSON CABRAL FILHO

CRISTINA FERREIRA RAMOS ROSSETO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para
obtenção de Bacharel em Ciências
Biomédicas.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cabral Filho, Ronny Peterson.

Coagulação intravascular disseminada (CIVD) : uma revisão bibliográfica / Ronny Peterson Cabral Filho. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Capes: 40101053

1. Coagulação intravascular disseminada. 2. Sangue - Distúrbios da coagulação. 3. Trombofilia.

Palavras-chave: Coagulação Intravascular Disseminada; Coagulopatia; Trombofilia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO.....	6
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1. Fisiopatologia da CIVD.....	7
3.2. Fatores de risco e manifestações clínicas associadas à CIVD.....	9
3.3. Diagnóstico e Tratamento da CIVD.....	9
4. METODOLOGIA.....	12
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSSÃO.....	18
7. CONCLUSÃO.....	19
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

RESUMO

A coagulação intravascular disseminada é uma condição caracterizada pela ativação intensa e contínua da cascata de coagulação, que resulta na formação de microtrombos. Com a progressão da doença, ocorre uma redução significativa de plaquetas e outros fatores de coagulação, levando a uma condição de coagulopatia de consumo, manifestada principalmente por sangramentos e falência de órgãos. A condição pode ser detectada precocemente através de exames de sangue, mas a mortalidade permanece alta, chegando a 80%. O diagnóstico se baseia na presença de sintomas clínicos e o tratamento depende do manejo da condição subjacente e pode incluir transfusões de plaquetas e plasma fresco congelado, além de anticoagulantes em casos de tromboembolismo venoso.

1. INTRODUÇÃO

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) representa uma séria condição na qual há uma persistente e sistêmica ativação da coagulação na presença de uma patologia subjacente, resultando na formação de microtrombos em microvasos¹. À medida que a CIVD progride, outros fatores hemostáticos como a quantidade de plaquetas e mecanismos de coagulação tornam-se reduzidos, levando à fisiopatologia da coagulopatia de consumo, um distúrbio hemorrágico causado pela trombocitopenia associado à ativação maciça da coagulação². Em relação à sintomatologia, os dois principais sintomas da CIVD incluem sangramento e falência de órgãos e o prognóstico é dado uma vez que os sintomas clínicos aparecem². Embora exames de sangue realizados regularmente sejam capazes de detectar precocemente essa condição, possibilitando um tratamento anterior ao surgimento dos sintomas^{1,3}, a mortalidade entre os pacientes afetados pela CIVD pode chegar a 80%⁴.

Muitas doenças podem causar a CIVD, como leucemia aguda, tumores sólidos e sepse, podendo ocorrer de maneira aguda ou como uma condição crônica⁴. A CIVD também pode resultar de estados inflamatórios decorrentes da terapia oncológica, tal como a terapia com células do receptor antígeno quimérico (células CAR-T), a qual pode ocasionar em um quadro hiperinflamatório e por conseguinte, aumentar a liberação de citocinas⁵. Pesquisas demonstraram que a incidência de CIVD na população oncológica alcançou 6,8% em pacientes com tumores sólidos, enquanto 83% de pacientes com sepse sofreram com essa condição^{6,7}.

Atualmente, não existem testes que façam o diagnóstico da CIVD. Entretanto, através de exames de sangue, é possível detectar precocemente parâmetros que indiquem o desenvolvimento da doença, como trombocitopenia, prolongado tempo de pró-trombina e tromboplastina parcial ativadas, fibrinogênio diminuído e aumento de D-dímero⁸.

2. OBJETIVO

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo identificar aspectos relacionados a fisiopatologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da CIVD relatados na literatura sobre o tema nos últimos 10 anos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fisiopatologia da CIVD

A CIVD consiste em um processo oclusivo do sistema circulatório que afeta a microcirculação, sendo resultado da ativação de mecanismos de coagulação que promovem a formação de trombos^{9,10}. A hemorragia é uma consequência desse processo, ocorrendo devido ao aumento da fibrinólise e do consumo de plaquetas e de fatores de coagulação, a qual, combinada ao processo trombótico, pode comprometer gravemente órgãos vitais^{10,11,12}. A ampliação de produtos responsáveis pela degradação da fibrina e do fibrinogênio resultam nessa maior tendência a sangramentos. Portanto, a CIVD envolve, simultaneamente, a deposição de trombos na microvasculatura e o aumento das vias fibrinolíticas, com uma consequente ampliação no consumo de fatores responsáveis pela coagulação, como as plaquetas^{13,14}.

A ativação inflamatória sistêmica advinda de uma patologia subjacente promove a iniciação da CIVD¹⁵. A liberação de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 7 (IL-7), é advinda do processo inflamatório¹⁵. Além disso, as redes intravasculares ou armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs, do inglês “*neutrophil extracellular traps*”), são mecanismos da imunidade inata que também contribuem na formação de trombos e amplificam o processo patológico da CIVD¹⁶. Na sepse, por exemplo, lipopolissacarídeo (LPS) e citocinas como TNF- α e interleucina 1 (IL-1) produzem grandes quantidades de fator tecidual (FT) a partir de monócitos/macrófagos e células endoteliais vasculares, resultando em significativa ativação da coagulação¹. Ademais, LPS e citocinas suprimem a expressão de trombomodulina, uma importante proteína anticoagulante presente nas células endoteliais vasculares, acelerando assim a intensificação do processo de coagulação¹.

Múltiplos microtrombos resultantes da intensificação da coagulação são, normalmente, dissolvidos pela ativação da cascata fibrinogênica¹⁷. No entanto, um inibidor fibrinolítico, o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI, do inglês “*plasminogen activator inhibitor*”), está *upregulated* nas células endoteliais vasculares através das ações de LPS e citocinas, resultando em uma forte supressão da fibrinólise¹⁷. Como resultado, múltiplos microtrombos permanecem sem dissolução e a falência de múltiplos órgãos progride devido a distúrbios da microcirculação¹⁷.

Nesse sentido, independentemente da condição subjacente, um aumento da expressão global do fator tecidual (FT) fatalmente leva à CIVD¹⁸ (Figura 1). O FT é expresso em monócitos ativados circulantes na CIVD relacionada à sepse e na superfície das células malignas ou micropartículas derivadas de tumores circulantes na CID relacionada ao câncer^{18,19,20,21}. A COVID-19 é uma doença que pode induzir a CIVD, chegando até 10% dos casos de pacientes internados, essa infecção gera uma intensa ativação produção de citocinas que pode ativar monócitos na produção de FT, induzindo o quadro²⁸. Na CIVD obstétrica, o descolamento prematuro da placenta e a embolia de líquido amniótico expõem o sangue circulante ao FT. Através da ativação dos fatores de coagulação VII e FX, a atividade aumentada do FT leva à geração de trombina^{20,21}. A priori, esse evento confere um fenótipo pró-trombótico à medida que a trombina induz a ativação plaquetária e a amplificação da cascata de coagulação, levando à formação de fibrina. No entanto, à medida que a CIVD progride, o consumo de fatores de coagulação e plaquetas leva à hipocoagulabilidade e, conseqüentemente, a uma tendência aumentada ao sangramento^{18,19,20,21}.

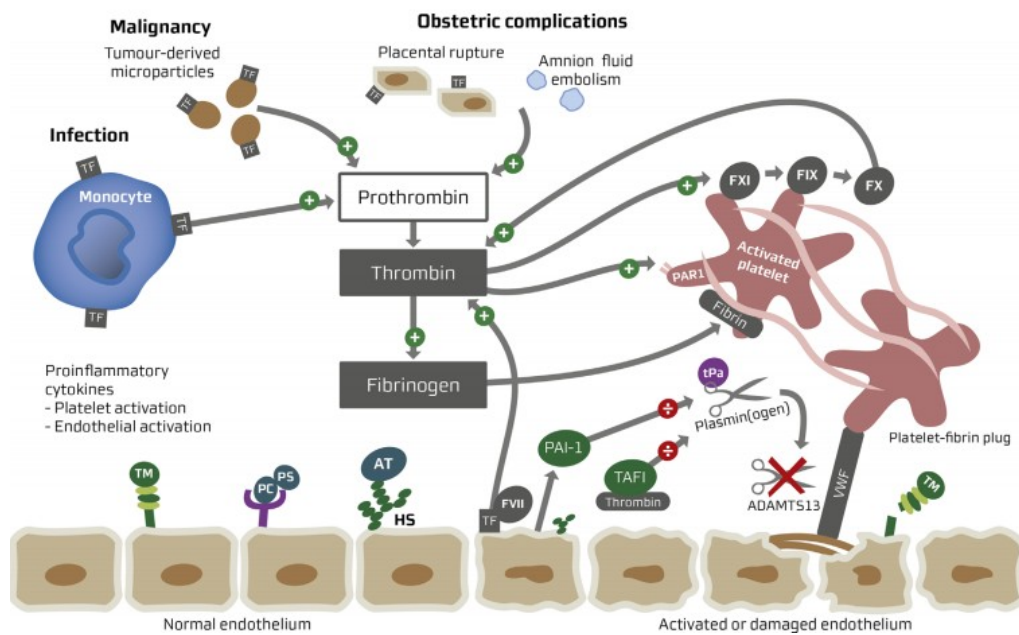


Figura 1. Vias fisiopatológicas na coagulação intravascular disseminada (CIVD). O fator tecidual (FT) nos leucócitos, micropartículas derivadas de tumores e na parede dos vasos induz a geração de trombina, que: (1) ativa plaquetas; (2) induz a amplificação da coagulação através de feedback positivo; e (3) induz a formação de fibrina. ADAMTS13, uma desintegrina e metaloproteinase com um motivo tipo 1 de trombospondina, membro 13; AT, antitrombina; F, fator de coagulação; PAR1, receptor ativado por protease 1; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio 1; PC, proteína C; PS, proteína S; TAFI, inibidor da fibrinólise ativado pela trombina; FT, fator tecidual;

TM, trombomodulina; tPA, ativador do plasminogênio tecidual. ALDERBORG et al. (2021).

3.2. Fatores de risco e manifestações clínicas associadas à CIVD

Como mencionado anteriormente, a CIVD não ocorre isoladamente. Na população oncológica, as causas mais comuns de CIVD são a sepse e certos tipos de tumores^{5,6}. O câncer possui tecido necrótico e libera enzimas, e ambos podem agir na ativação da cascata de coagulação, levando a um quadro de CIVD²². O câncer mais comum associado a essa condição é a leucemia promielocítica². O desenvolvimento da síndrome de liberação de citocinas após o tratamento com células CAR-T também tem sido associado a essa doença²³, além da influência de fatores pró-coagulantes que são liberados do endotélio vascular como parte de um processo inflamatório associado a uma doença²⁴. Nesse sentido, pode-se concluir que quanto maior o grau da síndrome de liberação de citocinas, maior a probabilidade de o paciente desenvolver CIVD²⁵.

3.3. Diagnóstico e Tratamento da CIVD

O diagnóstico oportuno da CIVD é essencial, embora desafiador, visto que é baseado na presença de uma ou mais condições subjacentes relevantes, sintomas indicativos de CIVD e resultados anormais de exames laboratoriais¹⁸ (Tabela 1). Esses testes incluem medidas da contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP), fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina e, quando disponível, atividade da antitrombina^{18,25}. Exames que apontem uma contagem de plaquetas baixa ou rapidamente decrescente, TP e TTPa prolongados, enquanto níveis de fibrinogênio e antitrombina estão diminuídos devido ao consumo, podem indicar CIVD^{18,22,24,25}. Os níveis de D-dímero de fibrina e outros produtos de degradação da fibrina também podem estar elevados, embora, estes exames não sejam necessariamente específicos para CIVD, níveis normais de D-dímero de fibrina circulante têm um alto valor preditivo negativo para essa condição^{18,24}. O comitê do *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) recomenda um sistema para diagnóstico da CIVD usando quatro fatores laboratoriais: indicadores de degradação de fibrina, número de plaquetas, nível de fibrinogênio e TP. Quando a pontuação é 5 ou mais, há uma boa sensibilidade para detecção de CIVD de causas infecciosas ou não infecciosas. Quando a pontuação é menor que 5, há uma suspeita clínica, sendo importante repetir o exame 1 a 2 dias depois^{26,27,28}. O *score* tem uma

sensibilidade de 91% e especificidade de 97%. Além disso, ele é um bom preditor de mortalidade²⁷.

Exames laboratoriais	Valores	Score ISTH
Plaquetas	> 100.000	0
	< 100.000	1
	< 50.000	2
Marcadores de fibrinólise (D-dímero, produtos de gradação da fibrina)	Normais	0
	Elevação discreta (> 5x o limite do normal)	1
	Elevação severa (\geq 5x o limite do valor normal)	2
Aumento do TP	< 3s	0
	> 3s e < 6s	1
	\geq 6s	2
Dosagem de fibrinogênio	> 100 mg/dL	0
	\leq 100 mg/dL	1

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da CIVD proposto pela ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) com os respectivos scores.

O tratamento da CIVD depende diretamente do tratamento da condição subjacente à essa doença, ou seja, se for um diagnóstico de câncer, o início do tratamento assim que o diagnóstico for confirmado é crucial²⁵. Na sepse, a terapia com antibióticos de amplo espectro tem que ser imediata²². Entretanto, anormalidades relacionadas a distúrbios na coagulação podem levar vários dias para ser corrigida, apesar do problema inicial ser tratado²².

A transfusão de plaquetas para pacientes com quadro hemorrágico e contagem de plaquetas abaixo de 50.00 é urgente²². Em pacientes com TP ou TTPa prolongados, ou com fibrinogênio <50 mg/dL, há a transfusão de plasma fresco congelado (PFC) e de crioprecipitado²⁵. A transfusão de glóbulos vermelhos também pode ser necessária se o paciente estiver anêmico e sangrando ou em risco de sangramento²⁵. Anticoagulantes podem ser usados se o paciente desenvolver tromboembolismo venoso²⁵, uma vez que a terapia anticoagulante profilática, como infusões de heparina, não demonstrou prevenir a trombose nesta população⁷. O monitoramento da disfunção de órgãos, como rim e fígado, além de alterações neurológicas, deve ser constante²⁵.

4. METODOLOGIA

Este estudo adota uma abordagem de revisão integrativa da literatura, uma metodologia utilizada para identificar, sintetizar e analisar amplamente os dados apresentados, permitindo uma compreensão abrangente sobre o tema coagulação intravascular disseminada, sucintamente. As etapas seguidas para a construção deste trabalho incluíram: a identificação do tema, a amostragem da literatura, a categorização dos estudos, a avaliação dos estudos selecionados, a interpretação dos resultados e a apresentação da revisão integrativa em gráficos e tabelas.

A presente revisão bibliográfica incluiu a pesquisa e a leitura de artigos científicos nos bancos de dados PubMed e Scopus. Os descritores utilizados foram "*Disseminated intravascular coagulation*", "*Disseminated intravascular coagulation management*", "*Disseminated intravascular coagulation physiopathology*", "*Disseminated intravascular coagulation diagnoses*" e os termos correspondentes deveriam estar presentes, pelo menos no título, no resumo ou nas palavras-chave. Foram selecionados e analisados 11 artigos científicos, do período entre 2014-2024.

5. RESULTADOS

Para a realização da presente revisão bibliográfica, foram acessadas 11 publicações publicadas nos últimos 10 anos de acordo com a busca pelos descritores já citados. Entre 2014-2024, a produção da amostra foi de 11 publicações, sendo o ano de 2021 com maiores publicações sobre o assunto, com um total de 4 publicações (Gráfico 1).

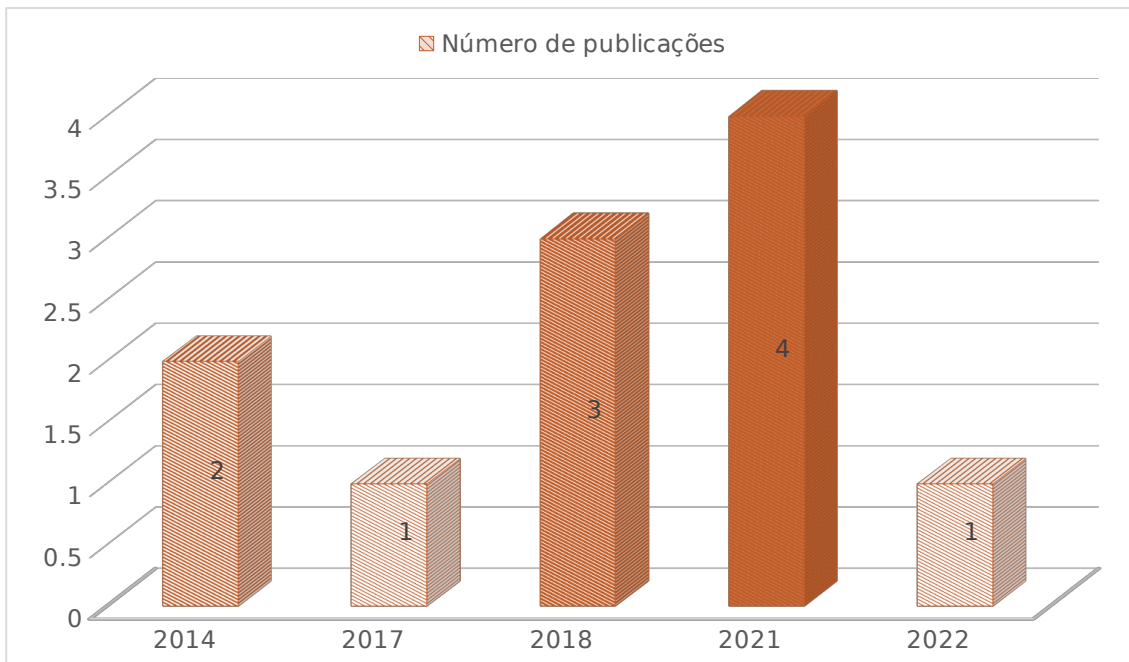


Gráfico 1. Distribuição da quantidade de artigos encontrados por ano de publicação. Fonte: Acervo pessoal, 2024.

Os autores são filiados a campos do conhecimento como: ciências biomédicas, ciências biológicas e química, e medicina. A maioria das publicações (10) foi encontrada em periódicos internacionais, enquanto apenas (1) trabalho foi publicado em revistas brasileiras (Gráfico 2).

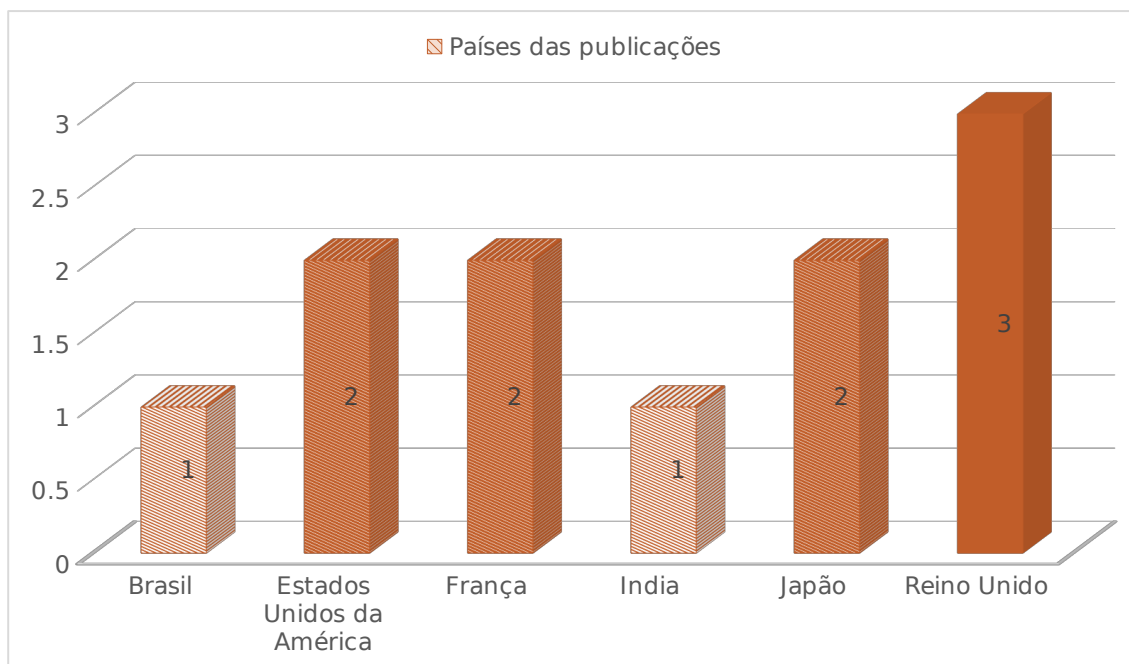


Gráfico 2. Distribuição dos artigos por países de publicação. Fonte: Acervo pessoal, 2024.

Os artigos foram categorizados e organizados em título/subtítulo, objetivos, resultados e conclusões, e autor/ano de publicação como uma forma de caracterização geral da bibliografia. A tabela abaixo representa visualmente as categorias já citadas acima (Tabela 2).

Título	Objetivos	Principais resultados/Conclusão	Autor, ano
<i>Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models</i>	Neste artigo de revisão, o autor revisa os critérios de classificação da CIVD de acordo com modelos clínicos e experimentais.	O artigo trás o debate de como a classificação dos tipos de CIVD é importante para aprofundar o conhecimento da patogênese da doença e em um tratamento direcionado.	Asakura, H. (2014)
<i>Disseminated intravascular coagulation (DIC)</i>	Este artigo de revisão teve como objetivo a busca na literatura sobre a CIVD nos últimos 25 anos (1989-2014).	O reconhecimento precoce do fator causador, o tratamento específico direcionado contra ele, testes laboratoriais repetidos e o monitoramento do tratamento específico são a base para o manejo	Venugopal, A. (2014)

		da CIVD.	
<i>Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps</i>	Esta revisão foca, em particular, em histonas circulantes e armadilhas extracelulares de neutrófilos e como estes cumprem critérios estabelecidos na patogênese da CIVD.	Há o potencial para novas abordagens terapêuticas utilizando modalidades que neutralizam histonas (APC 9, anticorpos anti-histona 10, 11, 15 e heparina 118) ou NETs (DNase 20, ADAMTS-13 119 e terapia direcionada ao PAD4 34) ou ambos.	Alhamdi, Y. (2017)
<i>Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies</i>	Esta revisão tem como objetivo investigar aspectos ligados à patologia, diagnóstico e estratégias terapêuticas para a CIVD.	A análise de ensaios clínicos e do mecanismo fisiopatológico mostra que a CIVD é uma condição heterogênea que requer tratamento individualizado.	Papageorgiou et al. (2018)
<i>Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation</i>	Esta revisão os principais aspectos relacionados à fisiopatologia e ao diagnóstico da CIVD.	O artigo de revisão reforça a necessidade de um diagnóstico preciso de CIVD e que este pode ser feito por meio de sistemas de pontuação simples baseados em testes laboratoriais de coagulação rotineiramente disponíveis.	Levi, M. (2018)
<i>How I treat disseminated intravascular coagulation</i>	Este trabalho tem como objetivo investigar quatro casos clínicos para entender os principais dilemas clínicos encontrados no manejo da CIVD na prática clínica.	O trabalho conclui que é necessária uma maior compreensão da influência da variação genômica na resposta do hospedeiro que leva à CIVD e tal pesquisa pode ser útil para identificar pacientes mais suscetíveis a coagulopatias graves.	Levi, M. & Scully, M. (2018)
<i>Diversity of disseminated intravascular</i>	Neste PIH (Progresso em Hematologia), especialistas de cada	É importante aprofundar o entendimento da patogênese da CIVD,	Asakura, H. (2021)

<i>coagulation and selection of appropriate treatments</i>	área escreveram sobre os temas de malignidades hematopoiéticas, sepse, aneurisma aórtico, COVID-19 e medicina laboratorial clínica sob à perspectiva da CIVD.	além de estabelecer nomenclaturas que abrangem corretamente a diversidade desta doença.	
<i>Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults: evaluation and management.</i>	Este artigo de revisão fornece um panorama sobre o desenvolvimento da CIVD exclusivamente em adultos e como o quadro do paciente é avaliado e tratado.	Este artigo demonstra importância do aprofundamento sobre a patogênese da CIVD e o estabelecimento de uma nomenclatura que reconheça adequadamente a diversidade dessa condição.	Leung, L. (2021)
<i>Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management</i>	Nesta revisão, os autores apresentam uma visão geral atualizada da epidemiologia da CIVD e sua fisiopatologia. Em seguida, discutem os critérios diagnósticos atuais para CIVD, incluindo um foco em novos biomarcadores emergentes, além de fornecer orientações sobre as opções de tratamento contemporâneas.	O artigo conclui com a discussão sobre a necessidade da implementação de novos biomarcadores indicativos de formação de microtrombos e hiperfibrinólise, e como isso permitiria a realização de ensaios clínicos randomizados controlados prospectivos aprimorados e um manejo mais personalizado da CIVD.	Alderborg, K. et al. (2021)
<i>Disseminated intravascular coagulation</i>	Este artigo descreve a fisiopatologia e as causas da CIVD, além das implicações	A CIVD é uma emergência oncológica na qual sangramentos e coágulos ocorrem	Smith, L. (2021)

	clínicas para os enfermeiros.	simultaneamente. Na população com câncer, a síndrome é frequentemente associada a certos tipos de malignidades ou sepse. Se não for reconhecida e tratada precocemente, a mortalidade pode ser alta. Este artigo descreve os fatores de risco que contribuem para a CIVD, suas manifestações clínicas e seu tratamento.	
<i>Coagulação Intravascular Disseminada</i>	Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura acerca da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e seus fenótipos, trombótico e hemorrágico, buscando as alterações clínicas e laboratoriais, seu diagnóstico e as recomendações de tratamento. Além disso, são procuradas possíveis associações entre CIVD e COVID-19.	Ainda são necessários novos estudos para indicar novas alternativas de tratamento e melhorar o prognóstico da doença.	Dios, T.F. et al (2022)

Tabela 2. Características dos estudos sobre CIVD publicados como artigos científicos entre 2024 e 2014: caracterização geral.

5. DISCUSSÃO

A presente revisão bibliográfica demonstra uma visão abrangente do tema de CIVD, com destaque para aspectos como fisiopatologia, manifestações clínicas e manejo da doença. Em um aspecto geral, embora a literatura tenha elucidado várias questões da CIVD, seu tratamento depende de uma abordagem individual que leve em consideração sua heterogeneidade¹⁰. O reconhecimento precoce do fator causador, o tratamento específico direcionado contra ele, além de testes laboratoriais repetidos atrelado ao monitoramento do tratamento específico, são a base para o manejo da CIVD²⁶. Ademais, variações genômicas²⁴ e fatores de risco²⁵ devem ser mais bem estudados.

O aprimoramento e o manejo mais personalizados da CIVD incluem a implementação de novos biomarcadores indicativos de formação de microtrombos e hiperfibrinólise, por exemplo, o que permitiria a realização de ensaios clínicos randomizados controlados e mais aprimorados. Além disso, o aprofundamento da patogênese da CIVD e o estabelecimento de nomenclaturas que abranjam corretamente a diversidade desta doença são essenciais para um melhor manejo e para um melhor tratamento desta condição^{1,3,8}.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão bibliográfica proporciona uma visão abrangente da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), abordando aspectos da doença. Embora a literatura tenha elucidado diversas questões sobre a CIVD, incluindo aspectos da fisiopatologia, das manifestações clínicas e de exames laboratoriais, além do manejo, o tratamento continua a depender de uma abordagem individualizada, considerando a heterogeneidade da doença. O reconhecimento precoce do fator causador, o tratamento específico direcionado a ele, além de testes laboratoriais repetidos associados ao monitoramento contínuo, são fundamentais para um controle eficaz da CIVD.

É primordial aprofundar o estudo das variações genômicas e dos fatores de risco relacionados à CIVD, sobretudo em relação a implementação de novos biomarcadores que indicam a formação de microtrombos e a hiperfibrinólise. O entendimento aprofundado de sua patogênese e da sua heterogeneidade atrelada a uma nomenclatura abrangente, são condições essenciais para um manejo e um tratamento mais eficazes.

Nesse sentido, apesar dos avanços significativos no entendimento e manejo da CIVD, é necessária uma abordagem contínua e multidisciplinar que envolva pesquisas genômicas, desenvolvimento de novos biomarcadores e ensaios clínicos rigorosos. Essa abordagem permitirá uma condução mais personalizada e eficiente da doença, melhorando os desfechos clínicos para os pacientes afetados por essa condição complexa e frequentemente fatal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asakura, H. Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. *International journal of hematology*, 2021. v. 113, n. 1, p. 10–14.
2. Levi, M., Ten, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586–92.
3. Asakura, H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2(1):20.
4. Levi, M., Toh, CH., Thachil, J. Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology*. *Br J Haematol*. 2009;145:24.
5. Porter, D., Maloney D. Cytokine release syndrome. In: Negrin RS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020.
6. Sallah, S., Wan, JY., Nguyen, NP., Hanrahan, LR., Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):828–833.
7. Smith, OP., White, B., Vaughan, D., et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet*. 1997;350(9091):1590–1593. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)06356-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06356-3).
8. Leung, L. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults: evaluation and management. In: Mannucci P, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021.
9. Geyer-Roberts, E. et al. Disseminated intravascular coagulation in varying age groups based on clinical conditions. *Cureus*, 2022.
10. Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018, 24:8S-28S. [10.1177/1076029618806424](https://doi.org/10.1177/1076029618806424)
11. Periyah, M.H., Halim, A.S., Mat Saad, A.Z: Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017, 11:319-27.
12. Weisel, J.W., Litvinov, R.I.: Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem*. 2017, 82:405-56. [10.1007/978-3-319-49674-0_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13)
13. Mican, J., Toul, M., Bednar, D., Damborsky, J.: Structural biology and protein engineering of thrombolytics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019, 17:917-38. [10.1016/j.csbj.2019.06.023](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.023)
14. Levi, M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018, 40 Suppl 1:15-20. [10.1111/ijlh.12830](https://doi.org/10.1111/ijlh.12830)
15. Alhamdi, Y., Toh, C.H. Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps. *F1000Res*. 2017, 6:2143.
16. Levi, M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018, 40. Suppl 1:15-20. [10.1111/ijlh.12830](https://doi.org/10.1111/ijlh.12830).
17. Asakura, H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2(1):20.

18. Adelborg, K.; Larsen, J. B.; Hvas, A.-M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British journal of haematology*, v. 192, n. 5, p. 803–818, 2021.
19. Osterud, B., Flaegstad, T. Increased tissue thromboplastin activity in monocytes of patients with meningococcal infection: related to an unfavourable prognosis. *Thromb Haemost.* 1983;49:5–7.
20. Dicke, C., Amirkhosravi, A., Spath, B., Jimenez-Alcazar, M, Fuchs, T., Davila, M, et al. Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study. *Exp Hematol Oncol.* 2015;4:22.
21. Thaler, J., Koder, S., Kornek, G., Pabinger, I., Ay C. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with metastatic pancreatic cancer and its effect on fibrin clot formation. *Transl Res.* 2014;163:145–50.
22. Leung, L. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults: evaluation and management. In: Mannucci P, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021.
23. Jiang, H., Liu, L., Guo, T., et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1721–1732. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03685-z>.
24. Levi, M., Scully, M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845–854. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>. doi:<https://doi.org/>.
25. Smith, L. Disseminated intravascular coagulation. *Seminars in oncology nursing*, v. 37, n. 2, p. 151135, 2021.
26. Venugopal, A. Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth.* 2014 Sep;58(5):603-8. doi: 10.4103/0019-5049.144666. PMID: 25535423; PMCID: PMC4260307.
27. Dios, T. F. et al. Coagulação Intravascular Disseminada. *Brasília Médica*, v. 59, 2022.
28. PARK, Sohee; LEE, Jongwon; SHIN, Kyungho. Disseminated intravascular coagulation is associated with poor prognosis in patients with COVID-19. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 14, n. 63078, 2024.