

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p861-874

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA ASSOCIADA A SEPSE: IMPACTOS DA TERAPIA ANTICOAGULANTE

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION ASSOCIATED WITH SEPSIS: IMPACTS OF ANTICOAGULATION THERAPY

Evaniza Raquel Cezário dos Santos Pereira¹
Pâmela Thayne Macêdo Sobreira²
Eulismenia Alexandre Valério³
Ubiráidys de Andrade Isidorio⁴
Francisco Carlos Olivera Júnior
Emanuely Rolim Nogueira

Resumo: Objetivo: Descrever os impactos da terapia anticoagulante nos pacientes que desenvolvem coagulação intravascular disseminada associada à sepse. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Na qual foi realizado buscas nas seguintes bases de dados: LILACS, PubMed, Scielo, entre os meses de fevereiro e novembro 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 publicados no período de 2018 a 2022, de acesso gratuito. Foram selecionados oito artigos que proporcionou a discussão dos resultados. **Resultados:** O tratamento da CIVD associada à sepse é desafiador e envolve uma abordagem multifacetada, muitas vezes dependendo da causa subjacente, da gravidade do quadro clínico e de outras condições médicas presentes no paciente. A terapia anticoagulante é uma área de grande interesse e debate no manejo da CIVD, especialmente quando associada à sepse. Alguns estudos e protocolos clínicos propuseram o uso de terapia anticoagulante para tratar a CIVD em pacientes sépticos. No entanto, a decisão de usar anticoagulantes em pacientes deve ser cuidadosamente avaliada, levando em consideração fatores como o risco de sangramento, a presença de coágulos e a possível piora do quadro clínico. **Conclusão:** Portanto, o tratamento da CIVD associada à sepse demanda uma abordagem integrada, envolvendo a colaboração entre profissionais de saúde,

¹ Acadêmica De Medicina Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

² Acadêmica De Enfermagem Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

³ Acadêmica De Enfermagem Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

⁴ Docente Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

pesquisadores e a aplicação de abordagens terapêuticas baseadas em evidências. A compreensão aprimorada dos mecanismos subjacentes à CIVD e o desenvolvimento contínuo de estratégias terapêuticas inovadoras são cruciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa complexa síndrome.

Palavras-chave: Anticoagulação; CIVD; Sepsis.

Abstract: Objective: *To describe the impacts of anticoagulant therapy on patients who develop disseminated intravascular coagulation associated with sepsis.*
Methodology: *This is an integrative literature review. In which searches were carried out in the following databases: LILACS, PubMed, Scielo, between the months of February and November 2023, using the descriptors extracted from DeCS (Descriptors in Health Sciences) and through the Boolean operator AND, using the criteria inclusion criteria: articles that are available in full, in Portuguese, English and Spanish, published between 2018 and 2022, with free access. Eight articles were selected to discuss the results.*
Results: *The treatment of DIC associated with sepsis is challenging and involves a multifaceted approach, often depending on the underlying cause, the severity of the clinical picture and other medical conditions present in the patient. Anticoagulant therapy is an area of great interest and debate in the management of DIC, especially when associated with sepsis. Some studies and clinical protocols have proposed the use of anticoagulant therapy to treat DIC in septic patients. However, the decision to use anticoagulants in patients must be carefully evaluated, taking into account factors such as the risk of bleeding, the presence of clots and the possible worsening of the clinical condition.*
Conclusion: *Therefore, the treatment of DIC associated with sepsis demands an integrated approach, involving collaboration between health professionals, researchers and the application of evidence-based therapeutic approaches. Improved understanding of the mechanisms underlying DIC and the continued development of innovative therapeutic strategies are crucial to improving clinical outcomes and quality of life for patients affected by this complex syndrome.*

Keywords: 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 descrever os impactos da terapia anticoagulante nos pacientes que desenvolvem coagulação intravascular disseminada associada à sepsis.

MÉTODO

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 2023, utilizando os

descritores extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), com base nas palavras-chave: Anticoagulação, CIVD, Sepse, através do operador booleano AND.

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 estavam 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, sepse, terapia anticoagulante. Sendo 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 tinham relação com o objetivo, foram selecionados para a leitura do resumo, os que apresentem informações pertinentes à revisão foram lidos por completo. Os mesmos foram apresentados e selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

RESULTADOS

Resultados da análise dos artigos sobre da intervenção da terapia anticoagulante nos pacientes com sepse que desenvolvem coagulação intravascular disseminada.

Quadro 1 - Os resultados foram apresentados em tabela de acordo com o Autor, ano, título e objetivo dos estudos.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO
MARTÍNEZ; SÁNCHEZ. 2018.	Coagulação intravascular disseminada: uma revisão do tema	Realizar uma revisão da literatura sobre os conceitos mais proeminentes da Coagulação Intravascular Disseminada.
YU; MA; LI. 2022.	Terapia anticoagulante orientada para fenótipo para sepse: ainda um trabalho em andamento	Descrever as características de diferentes fenótipos sépticos.
WIEDERMANN. 2022.	Antitrombina como intervenção terapêutica contra coagulopatia induzida por sepse e coagulação intravascular disseminada	Comparar as coagulopatias da sepse e da COVID-19, com particular referência ao papel da AT como uma potencial intervenção terapêutica contra a CIVD.
UMEMURA; YAMAKAWA. 2018.	Seleção ideal de pacientes para terapia anticoagulante na sepse: uma proposta baseada em evidências do Japão	Analisar a seleção ideal de pacientes para terapia anticoagulante na sepse.
OMIDKHODA et al., 2022.	O efeito da heparina e suas preparações na mortalidade e hospitalização por coagulação intravascular disseminada: uma revisão sistemática	Resumir e discutir os resultados de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte sobre o efeito da heparina e suas preparações na mortalidade por CIVD e na duração da hospitalização

Autores 2023.

DISCUSSÃO

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 sepsis, os quais evidenciaram diferentes efeitos nas taxas de mortalidade, que parcialmente são explicados pelas alterações típicas observadas na fisiopatologia da sepsis, 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 sepsis, 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 sepsis 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 sepsis 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).

CONCLUSÃO

Portanto, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) associada à sepsis representa um desafio clínico significativo, exigindo uma abordagem multifacetada e individualizada. O papel da terapia anticoagulante nesta condição é complexo, com a necessidade de equilibrar os potenciais benefícios na prevenção da trombose e melhoria da sobrevivência contra os riscos de sangramento, especialmente em pacientes já comprometidos.

A decisão de utilizar anticoagulantes deve ser cuidadosamente ponderada, levando em consideração a gravidade da condição, a presença de coágulos, fatores de risco para sangramento e a resposta do paciente ao tratamento. O contexto clínico geral, incluindo a presença de comorbidades e a causa subjacente da sepsis, também desempenha um papel crucial na determinação da estratégia terapêutica mais apropriada.

À medida que novas pesquisas são conduzidas e mais evidências clínicas emergem, é necessário reavaliar continuamente as diretrizes terapêuticas para refletir os avanços no entendimento da fisiopatologia da CIVD. A busca por estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras, bem como a identificação de biomarcadores prognósticos, são áreas de interesse crescente que podem informar futuras abordagens clínicas.

Em última análise, o tratamento da CIVD associada à sepsis demanda uma abordagem integrada, envolvendo a colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e a aplicação de abordagens terapêuticas baseadas em evidências. A compreensão aprimorada dos mecanismos subjacentes à CIVD e o desenvolvimento contínuo de estratégias terapêuticas inovadoras são cruciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa complexa síndrome.

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.