

→ Joana
Rua João Serango 1269

MARIA IDELEIDE PONTE SOUZA

Para Dr^a Vânia

Meus agradecimentos
pelo apoio e amizade!

Idelide Ponte

01/03/91

COAGULAÇÃO NAS LEUCEMIAS AGUDAS.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA (CE), 1991

MARIA IDELEIDE PONTE SOUZA

Médica Residente em Hematologia da
Fundação de Saúde do Estado do Ceará
(FUSEC) e aluna do Curso de Especia
lização em Hematologia e Hemoterapia
da Universidade Federal do Ceará.

COAGULAÇÃO NAS LEUCEMIAS AGUDAS

TRABALHO APRESENTADO COMO REQUISITO
FINAL AO CURSO DE ESPECILIZAÇÃO EM
HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, DA UNI
VERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC.

FORTALEZA - CEARÁ

1991

orientadores

- A meus pais Idemburgues e Zuleide pelo exemplo de coragem e de luta.
- A meu marido Luiz Antonio pelo amor e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

- Aos pacientes do serviço de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Infantil Albert Sabin sem os quais esse trabalho não seria possível.
- À professora Clara Maria Bastos Eloy da Costa, pela contínua orientação.
- À professora Francisca Vânia B.F. Gomes, pelo incentivo.
- Ao professor José Murilo Martins, pelo exemplo de mestre.
- Aos professores Maria da Silva Pitombeira e Mário Rigatto, pelos ensinamentos.
- A doutora Rosângela Albuquerque Ribeiro pela orientação desta pesquisa.
- Às doutoras Sara Duarte Taveira e Márcia Limaverde pela valiosa colaboração.
- À professora Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.
- E a todos aqueles, que de alguma forma, nos auxiliaram na realização desta pesquisa.

ÍNDICE

	pág.
1 - RESUMO	01
2 - INTRODUÇÃO	02
3 - MATERIAL E MÉTODOS.....	07
4 - RESULTADOS	18
5 - DISCUSSÃO	33
6 - CONCLUSÃO	39
7 - SUMMARY	40
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 - RESUMO

Realizamos estudo da coagulação em 28 pacientes com leucemia aguda antes do início do tratamento. Dez pacientes tinham leucemia mielóide aguda e 18 leucemia linfóide aguda.

O sintoma inicial mais freqüente foi febre e 21,4% dos pacientes tinham síndrome hemorrágica. Detectamos hiperleucocitose (leucócitos acima de $100.000/\text{mm}^3$) em 7 pacientes dentre os quais 5 tiveram hemorragia. Plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ foram encontrados em 20 casos com uma elevada incidência de hemorragia neste grupo (50%).

As alterações mais importantes das provas de coagulação foram: prolongamento do tempo de protrombina (TP) em 39,3% dos pacientes, do tempo de trombina (TT) em 42,9% e do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) em 25%. Níveis anormalmente baixos do fibriogênio plasmático foram encontrados em 12 pacientes (42,9%). Não encontramos evidência de fibrinólise primária. Não obtivemos um número de amostras suficiente para apontar a coagulação intravascular disseminada como causa de sangramento em alguns doentes, embora tenhamos tido forte indício para tal.

Não foi observada significância estatística em nossos resultados, em virtude do pequenos número de casos estudados.

2 - INTRODUÇÃO

Leucemias agudas são doenças malignas que acometem os órgãos formadores do sangue caracterizadas pela excessiva proliferação de células imaturas da linhagem linfóide ou mielóide ("blastos") (61).

Conhecida desde a antiguidade, referida por Hipócrates, a doença leucêmica foi individualizada como entidade no sológica por Virchow desde 1845 (17) e em pouco mais de um século sobressaiu entre os problemas hematológicos devido ao prognóstico fatal de sua evolução (43).

Uma descrição clássica de leucemia aguda foi realizada em 1857 por Friedreich e, alguns anos depois, por Biermer. A doença era definida como uma enfermidade crônica até fins do século XIX quando, em 1889, Ebstein (46) reconheceu a leucemia aguda como uma entidade relativamente comum. Sua incidência atual, nos Estados Unidos e em muitos países do leste europeu, de 3,5 casos para cada 100.000 habitantes por ano, lança as leucemias agudas como a vigésima causa de morte por câncer em todas as idades e a doença maligna mais comum da infância (37). A incidência em homens em relação às mulheres é de 1,3:1 (37,61).

As leucemias agudas são classificadas morfologicamente, de acordo com o tipo celular predominante, em leucemia

linfóide aguda (L.L.A.) e leucemia mielóide aguda (L.M.A.) (61). Quando não tratadas, ambas as formas são universalmente fatais dentro de um curto período de tempo. Aproximadamente 80% das crianças com leucemia aguda têm o tipo linfóide e mais de 80% dos adultos com leucemia aguda têm o tipo mielóide (61).

Seguindo critérios morfológicos, o grupo cooperativo French - American - British (F.A.B.) de hematologistas subdividiu as leucemias agudas linfóide e mielóide em (07):

a) Leucemia linfóide aguda: L_1 , L_2 e L_3

b) Leucemia mielóide aguda:

M_1 - leucemia mielóide aguda sem maturação

M_2 - leucemia mielóide aguda com maturação

M_3 - leucemia promielocítica

M_4 - leucemia mielomonocítica

M_5 - leucemia monocítica

M_6 - eritroleucemia

M_7 - leucemia megacariocítica

Hemorragias e infecções complicam freqüentemente as leucemias e representam importantes causas de morte desses pacientes (2, 13, 14, 15, 20, 24, 28, 30, 35, 37, 38, 43). Boggs, Wintrobe e Cartwright revisaram as leucemias em 1964 e evidenciaram sangramento em 66% dos 322 casos estudados sendo essa a principal causa de óbito em 44% (13).

Na grande maioria dos pacientes o sangramento é atribuído à trombocitopenia resultante da proliferação de células leucêmicas na medula óssea (2, 14, 20, 30, 35, 51, 55). En

tretanto, alguns desses pacientes com leucemia aguda que sangravam tinham um número de plaquetas normal ou moderadamente diminuídas enquanto que outros não sangravam a despeito do baixo número de plaquetas (15). O conhecimento desses fatos deu margem a alguns questionamentos: o que faz sangrar o paciente com leucemia aguda? Por que alguns pacientes com plaquetometria normal sangram em abundância? Em alguns casos, distúrbios da coagulação contribuem para essa diátese hemorrágica (2, 20, 26).

É já conhecido um defeito na coagulação associando hipofibrinogenemia e deficiências de outros fatores da coagulação, como o fator V, como resultado de um processo de coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou de um aumento da fibrinólise primária (2, 14, 15, 20, 26, 35, 39, 55, 57) ou secundária (15).

Hipofibrinogenemia é uma complicação incomum mas bem reconhecida das leucemias agudas (18, 22, 26, 39, 45, 57). Tem sido relacionada à leucemia promielocítica (LMA-M₃) (1) mas foi encontrada também em outras formas de leucemia aguda (2).

Coagulação intravascular disseminada (CIVD) ocorre frequentemente em pacientes portadores de doenças neoplásicas e leucemias (50). Dentre essas doenças, o câncer gástrico e a leucemia promielocítica representam as causas mais comuns de CIVD no Japão (32). Ela ocorre devido à ativação do sistema da coagulação e fibrinólise por substâncias produzidas pelas células tumorais (32, 33). CIVD acomete principalmente as leucemias mielóides agudas que cursam com hiperleucocitose (42).

Leucemia promielocítica é a única forma de leucemia associada à alta incidência de CIVD (5, 19, 27, 29, 35, 38, 40, 58, 59). Foi descrita inicialmente por Hillestad (21, 38, 52) em 1957 como uma entidade distinta caracterizada pela presença de promielócitos atípicos, "hipergranulares", sangramento severo e uma evolução rápida e fatal (2, 21, 23, 27, 34, 38, 40, 53). Rosenthal (57) enfatizou os defeitos incomuns da coagulação que estão associados a essa doença. Representa cerca de 3% a 7% (25, 31, 40) de todos os casos de leucemia aguda em adultos e aproximadamente 13% dentre as formas mielóides (25, 31, 59). Recentemente tem sido descrita sua associação como uma anormalidade cromossômica específica: $t(15q+17q-)$ (19).

Gralnick e Abrell (36) estudaram o papel dos promielócitos na diátese hemorrágica da leucemia promielocítica e demonstraram um aumento da atividade do fator tissular localizado no núcleo e grânulos dessas células malignas. Dados recentes demonstram que esse fator tissular é antigenicamente semelhante ao fator tissular cerebral (33). Investigações da diátese hemorrágica nesta leucemia tem revelado hipofibrinogenemia, deficiência de fator V e trombocitopenia (2, 5, 6, 26, 34, 36, 40, 53, 55). A patogênese dessas anomalias têm sido atribuída a fibrinólise, CIVD ou síntese diminuída de fatores da coagulação (15, 29, 34, 36, 39, 52, 53, 55, 58).

Outras formas de leucemia mielóide aguda caracterizadas por fenômenos hemorrágicos também apresentaram alterações nos níveis de fibrinogênio mas somente raramente foram evidenciados sinais de CIVD na autópsia (2).

A elevada freqüência de sangramento em nossos pacientes com leucemia aguda e sua associação com um mau prognóstico motivou-nos a buscar, nesses pacientes, possíveis alterações em seu sistema de coagulação para podermos controlar ou evitar tais complicações, com conseqüente melhora da sobrevida.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no período de maio de 1990 a janeiro de 1991, no Centro de Hematologia e Hematoterapia do Ceará - HEMOCE.

Foram estudados pacientes portadores de leucemia aguda, recém-diagnosticados e matriculados no Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Infantil Albert Sabin.

O diagnóstico de leucemia aguda foi baseado no exame de sangue periférico e da medula óssea. O material medular foi colhido por aspiração da medula esternal ou do osso ilíaco e corado pelo May-Grünwald-Giemsa (16).

Todos os pacientes foram submetidos a coleta de aproximadamente 4 a 5 ml de sangue para estudo da coagulação, antes do início do tratamento quimioterápico. Por ocasião da coleta foi realizado um exame clínico completo com anamnese e exame físico dirigidos e simultâneo preenchimento de uma ficha inquérito (anexo I).

As amostras de sangue foram colhidas em seringa plástica, utilizando-se agulhas padronizadas com calibre 30x8mm, e acondicionadas em tubos plásticos contendo citrato de sódio a 3,8% numa proporção sangue:citrato de 10:1. O sangue, após coleta, era transportado em ambiente refrigerado até o labora

tório de rotina do HEMOCE onde era então centrifugado em aparelho Excelsa Baby Modelo 208-N não refrigerado durante 15 minutos a 3.000 rotações por minuto. Posteriormente o plasma sobrenadante era retirado com a utilização de pipetas plásticas automáticas, acondicionado em recipiente plástico e guardado em freezer a -70°C .

Utilizamos como controle um "pool" de 12 plasmas normais de doadores de sangue do serviço de hemoterapia do HEMOCE colhidos com anti-coagulante da mesma natureza e nas mesmas condições que foi empregado nas amostras a testar. A centrifugação e armazenamento seguiram os mesmos passos descritos anteriormente.

Foram considerados os valores encontrados no primeiro hemograma, realizado por ocasião da admissão, para hematócrito, hemoglobina, número de leucócitos, plaquetas e presença de blastos no sangue periférico. Utilizamos os parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, Ceará (3,4) como controle (anexos II e III).

O estudo da coagulação foi efetuado através da realização de: tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa), tempo de trombina (TT), dosagem do fibrinogênio e lise das englobulinas plasmáticas.

A determinação do tempo de protrombina foi realizada segundo o método de Quick (9,54). Utilizamos o kit Biolab contendo tromboplastina cálcica liofilizada preparada a partir de cérebro de coelho (9). Registramos os resultados em função da relação paciente:controle e consideramos normais valores da relação situados entre 1,0 e 1,2 (44, 54).

O tempo parcial de tromboplastina ativada (41) foi obtido segundo a técnica de Bell e Alton modificada (10). Utilizamos o reagente Cefamat do laboratório Biolab. A relação paciente:controle acima de 1,3 foi considerada anormal (56).

A determinação do tempo de trombina (8) foi realizada por técnica manual utilizando-se trombina bovina cálcica (trombocicalci-test) do laboratório bioMérieux (12). Consideramos anormal resultados da relação paciente:controle acima de 1,2 (56).

A dosagem do fibrinogênio foi realizada segundo o método de Clauss. Utilizamos o fibrinogênio-kit do laboratório bioMérieux (11) e expressamos os resultados em gramas por litro (g/l).

A lise das englobulinas plasmáticas foi realizada segundo técnica descrita por Milstone (47). O tempo de lise do coágulo foi obtido em minutos e consideramos como normal o tempo superior a 180 minutos. Consideramos como aguda, sub-aguda e frusta a lise que ocorreu em períodos de 0 a 30, 30 a 60 e 60 a 120 minutos respectivamente.

Todas as determinações foram realizadas em duplicata sendo considerado como resultado final a média obtida das duas determinações feitas tanto para os pacientes como para os controles.

Os reagentes comerciais utilizados para cada teste pertenciam a um mesmo lote de fabricação.

Para a análise estatística utilizamos o recurso computacional do STATGRAPHIS (statistical graphics system). Foram realizados alguns testes para verificação de correlação

entre variáveis (teste para ρ) e teste para diferença de mé
dias (teste t-student) (48).

ANEXO IFICHA INQUÉRITO

I - IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ REGISTRO: _____

IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____

PROCEDÊNCIA: _____ PROFISSÃO: _____

II - ANAMNESE

PRIMEIROS SINTOMAS: _____

INÍCIO DOS SINTOMAS: _____

QUEIXA PRINCIPAL: _____

H.D.A.:

a) Sd. Anêmica:	SIM ()	NÃO ()
b) Sd. Hemorrágica:	SIM ()	NÃO ()
c) Sd. Febril	SIM ()	NÃO ()
d) Sd Tumoral	SIM ()	NÃO ()
e) SD Álgica:	SIM ()	NÃO ()

ANTECEDENTES:

a) Sangramento prévio		
b) Caso semelhante na família	SIM ()	NÃO ()
c) uso de drogas	SIM ()	NÃO ()
d) Uso de inseticida	SIM ()	NÃO ()
e) Infecção prévia	SIM ()	NÃO ()

III - EXAME FÍSICO

ESTADO GERAL: _____ PESO: _____ ESTATURA: _____

PELE E MUCOSAS

a) Palidez: _____

- b) Hemorragia: . petequias ()
 . equimoses ()
 . hematomas ()
 . sangramento vivo ()

GÂNGLIOS PALPÁVEIS SIM () NÃO ()

APARELHO CÁRDIO RESPIRATÓRIO: _____

ABDOME

a) Fígado: _____

b) Baço: _____

EXTREMIDADES: _____

IV - LABORATÓRIO

HEMOGRAMA

a) ERITROGRAMA

. Hb: _____

. Ht: _____

. Esfregaço periférico: _____

b) LEUCOGRAMA

. leucócitos totais: _____

. diferencial: _____

. blastos: _____

MIELOGRAMA

ANEXO I (continuação)**COAGULOGRAMA**

- a) Plaquetas: _____
- b) TP: _____
- c) TTPa: _____
- d) TT.: _____
- e) Fibrinogênio: _____
- f) Lise de englobulinas: _____

ANEXO II

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM FORTALEZA, CEARÁ

TABELA I

VALORES HEMATOLÓGICOS NORMAIS DA SÉRIE VERMELHA EM 81 INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO EM FORTALEZA, CEARÁ.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s	TESTE K - S
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,0	5,8	5,1	0,38	0,1121
Hemoglobina (g%)	11,6	16,0	14,4	0,95	0,0553
Hematócrito (%)	37	55	45,4	3,00	0,1244
VCM (μ^3)	83	97	89,5	3,54	0,1407
HbCM (yy)	25	31	28,2	1,14	0,1892*
CHbCM	27	35	31,4	1,30	0,1743*

* Significativos ao nível de $\alpha = 0,05$

ANEXO II (cont.)

TABELA II

VALORES HEMATOLÓGICOS NORMAIS DA SÉRIE VERMELHA, de 119
INDIVÍDUOS DO SEXO FEMININO, EM FORTALEZA, CEARÁ.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS.	AMPLITUDE		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO. PADRÃO s	TESTE K.-S
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3,8	5,4	4,5	0,32	0,1137
Hemoglobulina (g%)	10,0	15,6	12,7	0,97	0,0766
Hematócrito (%)	34	47	40,0	2,80	0,0966
VCM (μ^3)	80	97	89,2	3,29	0,0942
HbCM (yy)	25	33	28,1	1,36	0,1616*
CHbCM (%)	27	35	31,3	1,50	0,1379*

* Significativos ao nível de $\alpha = 0,05$

ANEXO III

TABELA I

VALORES HEMATOLÓGICOS NORMAIS DA SÉRIE BRANCA, EM 200 INDIVÍDUOS
DE AMBOS OS SEXOS EM FORTALEZA, CEARÁ

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE	MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s	C.V.%
Leucócitos totais /mm ³	3.300 - 11.800	6.299,0	1.417	22,5
Bastões / mm ³	0 - 700	102,0	102	100,2
Segmentados / mm ³	1.505 - 7.344	3.393,0	1.036	30,5
Eosinófilos / mm ³	0 - 3.471	379,0	399	105,4
Basófilos / mm ³	0 - 114	2,8	15	542,7
Linfócitos / mm ³	900 - 4.712	2.201,0	664	30,2
Monócitos / mm ³	0 - 584	232,0	115	47,8

ANEXO III (cont.)

TABELA II

VALORES PLAQUETÁRIOS NORMAIS EM 200 INDIVÍDUOS DE
AMBOS OS SEXOS EM FORTALEZA, CEARÁ

PLAQUETAS / mm ³	AMPLITUDE	MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s	C.V. %
Método Direto	100.000 - 350.000	190.198,0	46.464	24,43
Método Indireto	100.000 - 358.000	202.729,0	43.017	21,66

4 - RESULTADOS

Estudamos 28 pacientes portadores de leucemia aguda, 13 eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino (tabela I), com idades que variaram de 1 a 69 anos. Treze pacientes procediam de Fortaleza, 12 do interior do Ceará e 3 de outros estados (tabela II).

O sintoma inicial mais freqüentemente referido foi febre seguido de dor óssea (tabela III). 21,4% dos pacientes referiram sangramento prévio ao início da doença. Constatou-se síndrome anêmica, detectada por ocasião da admissão, em 100% dos casos, síndrome tumoral em 71,4% e síndrome hemorrágica em 64,2% (tabela IV). Petéquias e equimoses foram as formas de sangramento encontradas com maior frequência (57%).

Valores obtidos para hematócrito, hemoglobina, número de leucócitos e plaquetas encontram-se referidos na tabela V. Somente 4 pacientes não apresentaram células blásticas no sangue periférico (tabelas VI e VII).

O diagnóstico de leucemia mielóide aguda (LMA) foi encontrado em 10 pacientes e o de leucemia linfóide aguda (LLA) em 18 (tabela VIII). Dentre os casos de LMA o tipo de classificação FAB mais freqüente foi o M₂ (30%) e dentre os de LLA, o tipo L₂ (50%) (gráficos I e II). Detectamos um número de leucócitos acima de 100.000/mm³ em 4 casos de LLA e em 3 casos de LMA (tabela IX). Procurando correlacionar a pre

sença de hiperleucocitose e sangramento, observamos que dentre os 7 pacientes com leucócitos acima de $100.000/\text{mm}^3$, 5 (71,4%) apresentaram algum tipo de síndrome hemorrágica por ocasião da admissão sendo que, destes, 2 eram portadores de LLA e 3 de LMA (tabela X).

Encontramos um número de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ em 21 casos estudados e abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ em 20. Apresentaram síndrome hemorrágica 72% dos pacientes do primeiro grupo e 80% do segundo. Os pacientes com plaqueometria acima de $100.000/\text{mm}^3$ não sangraram (tabela XI) e todos os que apresentaram plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ sangraram.

O tempo de protrombina (TP) esteve alterado em 11 pacientes (tabela XII). Observamos que 40% dentre os pacientes com LMA e 38,8% dentre aqueles com LLA tiveram alteração nesta prova de coagulação. Os pacientes com TP anormal que apresentaram sangramento foram 6 e todos eles tinham plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ (tabela XIII).

Sete pacientes apresentaram tempo parcial de trombo plastina ativada (TTPa) anormal (tabela XIV). Esta prova esteve alterada em 20% dos casos de LMA e em 27% dos casos de LLA. Os pacientes com TTPa anormal que sangraram foram 4 e deles, 3 tinham plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ (tabela XV).

Encontramos fibrinogênio e tempo de trombina (TT) anormais em 12 pacientes (tabelas XVI e XVII). Hipofibrinogenemia foi encontrada em 42,8% dos pacientes com LMA e em 50% dos com LLA. Dentre os 12 pacientes referidos acima, 8 apresentaram síndrome hemorrágica e desses, 7 tinham plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ (tabela XVIII).

O tempo de lise das euglobulinas plasmáticas esteve alterado em 4 pacientes sendo que, destes, um teve lise sub-aguda e 3 tiveram lises frustas (tabela XIX). Dentre esses, todos tinham níveis normais de fibrinogênio.

A correlação entre as provas de coagulação e presença de sangramento encontra-se especificada na tabela XX.

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO DE 28 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA QUANTO AO SEXO.

SEXO	Nº	%
Masculino	13	46,4
Feminino	15	53,6
T O T A L	28	100,0

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DE 28 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA QUANTO À PROCEDÊNCIA.

PROCEDÊNCIA	Nº	%
Capital	13	46,4
Interior	12	12,9
Outros Estados	03	10,7
T O T A L	28	100,0

TABELA III

FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS INICIAIS DE 28 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA.

SINTOMAS	Nº	%
Febre	11	39,2
Dor óssea	07	25,0
Palidez	04	14,3
Massa Tumoral	04	14,3
Equimoses	03	10,7
Petéquias	02	7,1
Sangramento	01	3,6
Outros	03	10,7

TABELA IV

DISTRIBUIÇÃO DAS PRINCIPAIS SÍNDROMES APRESENTADAS POR 28 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA POR OCASIÃO DA ADMISSÃO.

SÍNDROMES	Nº	%
Anêmica	28	100,0
Tumoral	18	64,2
Febril	20	71,4
Hemorrágica	21	75,0
Álgica	17	60,7

TABELA V

VALORES DO HEMOGRAMA DE 28 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE	MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s
Ht (%)	8 — 39	22,9	7,86
Hb (g%)	2,6 — 12,3	7,3	2,56
Leucócitos/mm ³	1.600 - 390.000	60.014,2	93.906,6
Plaquetas/mm ³	3.000 - 187.000	43.142,8	44.933,4

TABELA VI

DISTRIBUIÇÃO DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA DE ACORDO COM A PRESENÇA DE "BLASTOS" NO SANGUE PERIFÉRICO

PRESENÇA DE BLASTOS	Nº	%
Sim	24	85,7
Não	04	14,3
T O T A L	28	100,0

TABELA VII

VALORES DE CÉLULAS LEUCÊMICAS (BLASTOS) ENCONTRADOS NO SANGUE PERIFÉRICO DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

ESFREGAÇO PERIFÉRICO	AMPLITUDE	MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s
Blastos (/mm ³)	146 - 339.300	54.853,2	84.002,2

TABELA VIII

DISTRIBUIÇÃO DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA QUANTO AOS TIPOS LINFÓIDE E MIELÓIDE.

TIPO DE LEUCEMIA	Nº	%
Linfóide (LLA)	18	64,3
Mielóide (LMA)	10	35,7
T O T A L	28	100,0

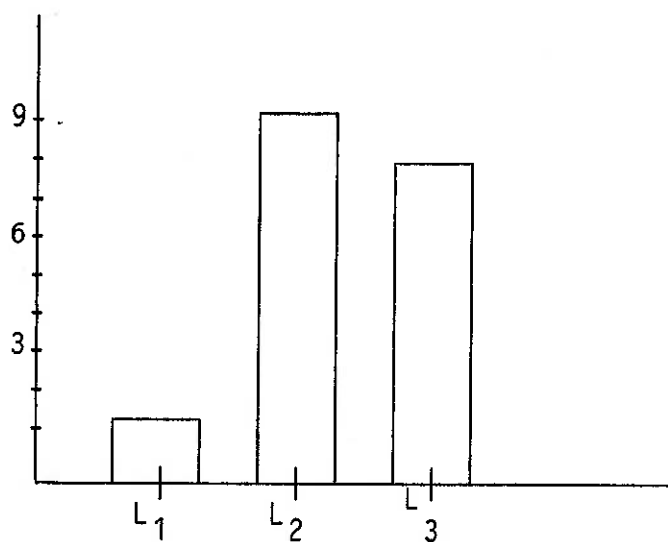


GRÁFICO I - Distribuição de 18 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) segundo a classificação FAB.

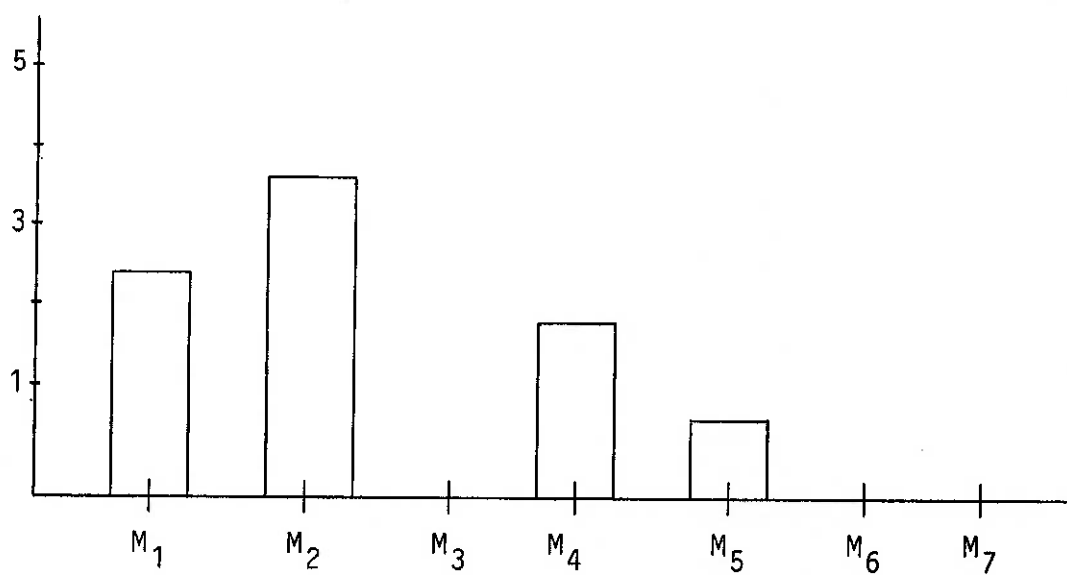


GRÁFICO II - Distribuição de 10 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) segundo a classificação FAB.

TABELA IX

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE LEUCÓCITOS EM RELAÇÃO AO TIPO DE LEUCEMIA DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

TIPO DE LEUCEMIA \ LEUCÓCITOS /mm ³	< 100.000		> 100.000		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	14	50,0	04	14,3	18	64,3
LMA	07	25,0	03	10,7	10	35,7
TOTAL	21	75,0	07	25,0	28	100,0

TABELA X

DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO DIAGNÓSTICO, NÚMERO DE LEUCÓCITOS E PRESENÇA DE SANGRAMENTO DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

LEUCÓCITOS /mm ³ SANGRA- MENTO TIPO DE LEUCEMIA	< 100.000		> 100.000		TOTAL
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
LLA	7	7	2	2	18
LMA	6	1	3	0	10
TOTAL	13	8	5	2	28

TABELA XI

DISTRIBUIÇÃO, SEGUNDO SANGRAMENTO E NÚMERO DE PLAQUETAS,
DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA

SANGRAMENTO \ Nº DE PLAQUETAS /mm ³	< 50.000		> 50.000		TOTAL		< 100.000		> 100.000		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Presença	16	57,2	02	7,1	18	64,3	18	64,3	00	0,0	18	64,3
Ausência	04	14,3	06	21,4	10	35,7	07	25,0	03	10,7	10	35,7
T O T A L	20	71,5	08	28,5	28	100,0	25	89,3	03	10,7	28	100,0

TABELA XII

CORRELAÇÃO ENTRE O TIPO DE LEUCEMIA E ALTERAÇÕES NO TEM-
PO DE PROTROMBINA (TP) DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGU-
DA.

TIPO DE LEUCEMIA \ TP	NORMAL		ANORMAL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	11	39,3	07	25,0	18	64,3
LMA	06	21,4	04	14,3	10	35,7
T O T A L	17	60,7	11	39,3	28	100,0

TABELA XIII

CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE SANGRAMENTO, O NÚMERO DE PLAQUETAS E ALTERAÇÕES NO TEMPO DE PROTROMBINA (TP) DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

TP	PLAQUETAS /mm ³ SANGRAMENTO	< 50.000		> 50.000		TOTAL
		SIM	NÃO	SIM	NÃO	
NORMAL		10	00	02	05	17
ANORMAL		06	04	00	01	11
T O T A L		16	04	02	06	28

TABELA XIV

CORRELAÇÃO ENTRE O TIPO DE LEUCEMIA E ALTERAÇÕES NO TEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ATIVADA (TTPa) DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA

TIPO DE LEUCEMIA	TTPa		NORMAL		ANORMAL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	13	46,4	05	17,9	18	64,3		
LMA	08	28,6	02	7,1	10	35,7		
T O T A L	21	75,0	07	25,0	28	100,0		

TABELA XV

CORRELAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE SANGRAMENTO, NÚMERO DE PLAQUETAS E ALTERAÇÕES NO TEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ATIVADA (TTPa) EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

PLAQUETAS /mm ³ SANGRAMENTO TTPa	< 50.000		> 50.000		TOTAL
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Normal	13	01	01	06	21
Anormal	03	03	01	00	07
T O T A L	16	04	02	06	28

TABELA XVI

CORRELAÇÃO ENTRE O TIPO DE LEUCEMIA E ALTERAÇÕES NO TEMPO DE TROMBINA (TT) EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

TIPO DE LEUCEMIA	NORMAL		ANORMAL		TOTAL	
TT	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	09	32,1	09	32,1	18	64,2
LMA	07	25,0	03	10,8	10	35,8
T O T A L	16	57,1	12	42,9	28	100,0

TABELA XVII

CORRELAÇÃO ENTRE O TIPO DE LEUCEMIA E O FIBRINOGENIO
EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA

FIBRINOGENIO TIPO DE LEUCEMIA	NORMAL		BAIXO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	09	32,1	09	32,1	18	64,2
LMA	07	25,0	03	10,8	10	35,8
T O T A L	16	57,1	12	42,9	28	100,0

TABELA XVIII

CORRELAÇÃO ENTRE SANGRAMENTO, FIBRINOGENIO E NÚMERO
DE PLAQUETAS EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

PLAQUETAS /mm ³ SANGRAMENTO FIBRINOGENIO	< 50.000		> 50.000		TOTAL
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Normal	09	02	01	04	16
Baixo	07	02	01	02	12
T O T A L	16	04	02	06	28

TABELA XIX

CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE LISE DAS EUGLOBULINAS PLASMÁTICAS (LEP) E O TIPO DE LEUCEMIA EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

LEP (min) TIPO DE LEUCEMIA	< 180		≥ 180		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA	02	7,1	16	57,2	18	64,3
LMA	02	7,1	08	28,6	10	35,7
T O T A L	04	14,2	24	85,8	28	100,0

TABELA XX

CORRELAÇÃO ENTRE AS PROVAS DE COAGULAÇÃO E SANGRAMENTO EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA.

SANGRAMENTO ALTERAÇÕES PROVAS DE COAGULAÇÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
	NORMAL		ANORMAL	
TP	12	05	06	05
TTPa	14	07	04	03
TT	10	06	08	04
Fibrinogênio	10	06	08	04
LEP	15	09	03	01

TABELA XXI

CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEL DE FIBRINOGENIO, TEMPO DE PROTROMBINA (TP) E NÚMERO DE PLAQUETAS EM 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA

PLAQUETAS /mm³ TP FIBRINOGENIO	< 50.000		> 50.000		TOTAL
	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	
Normal	08	03	05	01	17
Baixo	02	07	02	00	11
T O T A L	10	10	07	01	28

TABELA XXII

COMPARAÇÃO ENTRE VALORES OBTIDOS PARA TEMPO DE PROTROMBINA (TP), TEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ATIVADA (TTPa) E TEMPO DE TROMBINA (TT) DE 28 PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA E DOS CONTROLES NORMAIS

PARÂMETROS TEMPO DE COAGULAÇÃO	AMPLITUDE		MÉDIA $\bar{x}$		DESVIO PADRÃO s		Teste t-student
	PACIENTE	CONTROLE	PACIENTE	CONTROLE	PACIENTE	CONTROLE	
TP	12,5-26,5	12,0-16,5	15,98	13,09	3,07	1,23	4,62*
TTPa	31 - 66	31,5-42,5	40,68	35,03	9,29	3,43	3,02*
TT	15 - 46	16 - 22	22,63	18,79	6,37	1,76	3,07*

* Significativo ao nível de $\alpha = 0,01$

5 - DISCUSSÃO

Decorreram cerca de 30 anos desde que Minot e Buckman publicaram seu clássico artigo sobre sangramento nas leucemias (51). Ainda hoje muitos estudos são feitos para elucidar a diátese hemorrágica que tem contribuído para empobrecer o prognóstico dos doentes leucêmicos.

Trombocitopenia tem sido considerada a grande responsável por essa tendência hemorrágica (6, 14, 15, 19, 20, 22, 30, 35, 38, 39, 51, 55). Entretanto, alguns pacientes com leucemia aguda que sangravam tinham plaquetometria normal ou levemente diminuída, enquanto outros não sangravam apesar do baixo número de plaquetas (15). Glaydos e colaboradores (30) observaram que durante o período em que seus pacientes permaneceram com níveis de plaquetas abaixo de 1.000mm^3 eles sangraram em 92% dos dias enquanto que com níveis plaquetários entre 50.000 e $100.000/\text{mm}^3$ foi observado sangramento em somente 8% dos dias. Isso demonstra um aumento progressivo da incidência de hemorragia com a queda dos níveis plaquetários. Petéquias, equimoses e epistaxe ocorreram mais frequentemente do que as formas mais severas de sangramento em todos os níveis plaquetários, fato esse que também foi observado em nosso estudo. Grandes hemorragias raramente ocorreram com níveis plaquetários acima de $20.000/\text{mm}^3$ e a frequência dessa

diátese diminuiu para 0,3% com níveis entre 50.000 e 100.000/mm³ e para 0,07% com níveis acima de 100.000/mm³. Em nossos pacientes, podemos referir que houve sangramento em 40% dos que tinham níveis plaquetários entre 50.000 e 100.000/mm³ e que nenhum paciente com plaquetas acima de 100.000/mm³ sangrou. Embora nossos dados não tenham alcançado significância estatística, esse fato vem demonstrar uma tendência para hemorragias, mesmo com plaquetometria considerada satisfatória.

O risco de morte por hemorragia ou leucostase é significativamente maior quando certas características estão presentes ao diagnóstico: leucemia monocítica aguda (LMA-M₅), hiperleucocitose (leucócitos acima de 100.000/mm³) e envoltamentos extra-modulares (14, 24, 48). Uma correlação entre hiperleucocitose e distúrbios da coagulação tem sido observada em pacientes com leucemia monocítica estudados por Creutzig e colaboradores (24). Segundo esse estudo todos os pacientes com hiperleucocitose tiveram algum tipo de sangramento.

O mecanismo fisiopatológico da hemorragia ou leucostase ainda não está bem esclarecido (24). Uma diminuição da resistência vascular devido à anóxia e infiltração leucêmica tem sido postulada (24, 51). A formação de trombos que obliteram pequenos vasos é uma outra teoria. Transfusões de sangue total ou concentrados de hemácias não lavadas contribuem para aumentar a cifra leucocitária desses doentes com subsequente hemorragia (24). Observamos em nosso estudo uma incidência de sangramento em 71,4% dos doentes que apresenta

ram hiperleucocitose, fato que, apesar de não ter alcançado significância estatística, está de acordo com a literatura. Em nosso único caso de leucemia monocítica o número de leucó citos foi baixo.

Fibrinogenopenia é uma síndrome resultante da síntese deficiente de fibrinogênio, do consumo excessivo devido a coagulação intravascular (desfibrinação) ou da degradação aumentada (fibrinólise) (22, 45). O termo "desfibrinação" denota remoção de fibrina, mas clinicamente implica em coagulação intravascular e depleção (por consumo) do fibrinogênio e outros fatores da coagulação. "Coagulopatia de consumo" tem sido sugerido como um termo alternativo (45).

A síndrome de hipofibrinogenemia varia acentuadamente de intensidade podendo vir associada com grandes hemorragias, sintomas conseqüentes à formação de trombos (com ou sem sangramento) ou pode ser oculta. É encontrada em muitas condições clínicas incluindo carcinomatose, leucemias, reações a drogas, choque hemorrágico, etc... Estado similar pode ser induzido experimentalmente pela infusão de material tromboplástico no sangue, causando a formação de trombos e uma queda comcomitante no fibrinogênio, protrombina, fatores V, VIII e plaquetas (45). Laboratorialmente caracteriza-se por baixos níveis de fibrinogênio plasmático, plaquetas, plasminogênio, fatores V, VIII, X e XII e prolongamento nos tempos de trombina e protrombina. O encurtamento no tempo de lise das englobulinas plasmáticas evidencia fibrinólise primária.

Níveis de fibrinogênio nas leucemias agudas têm sido descritos como normal, levemente elevado ou moderadamente

baixo (14). Vários autores encontraram hipofibrinogenemia as sociada à leucemia promielocítica (LMA-M₃) (01, 18, 19, 20, 21, 21, 25, 26, 27, 40, 52, 53, 55, 57, 58). Didisheim e colaboradores (26) consideraram o fato como uma característica marcante desse tipo de leucemia. Entretanto, Hirsh (39) encontrou hipofibrinogenemia em 4 diferentes tipos de leucemia aguda por ele estudados e atribuiu esse resultado a uma coagulação intravascular visto que não houve evidência laboratorial de fibrinólise aumentada.

Muita controvérsia existe com relação à patogênese da hipofibrinogenemia e conseqüente diátese hemorrágica da leucemia promielocítica. A ausência comprovada de comprometimento hepático nesses casos exclui a possibilidade de produção inadequada do fibrinogênio. A presença de uma fibrinolisina plasmática que destrói não só fibrina mas fibrinogênio, protrombina e fator V tem sido descrita por Cooperberg (22). Didisheim (26) é favorável à existência de coagulação intravascular a despeito da freqüente ausência de achados característicos de tal síndrome nas autópsias. Em 1969, Rand e colaboradores (55) apresentaram evidência de que ambos os mecanismos, coagulopatia de consumo e fibrinólise, pareciam estar envolvidos na produção de fibrinogenopenia. Entretanto, parece que a ativação do consumo antevém à ativação da fibrinólise.

Muito embora não tenhamos encontrado nenhum caso de leucemia promielocítica, observamos uma elevada incidência de hipofibrinogenemia em nossos pacientes (42,9%). Em 7 deles (25%) coexistiram hipofibrinogenemia, plaquetopenia e

prolongamento nos tempos de trombina e protrombina (tabela XXI) e dentre estes, 5 apresentaram sangramento evidente, levando-nos a considerar a possível existência de coagulação intravascular. Contudo, o número de amostras não foi suficiente para uma análise estatística significativa.

Queda do fibrinogênio por fibrinólise primária foi afastada visto que a lise das englobulinas plasmáticas foi normal em 85,8% dos casos. Não podemos no entanto afastar como causa uma síntese hepática insuficiente em virtude de não terem sido realizadas provas laboratoriais para avaliar a função hepática. Existe contudo a forte hipótese de coagulopatia de consumo para explicar o baixo nível desse fator da coagulação.

Fibrinogenopenia foi evidenciada em 50% dos pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) fato que é discordante da literatura (18).

Já está bem documentado que a quimioterapia na fase de indução da remissão pode induzir ou acelerar quadro de coagulação intravascular em pacientes com leucemia aguda (28) pela liberação de material tromboplástico das células leucêmicas lisadas (49, 59). O plasma colhido durante a quimioterapia evidencia diminuição no fibrinogênio e alteração nos tempos de trombina, protrombina e tromboplastina parcial ativada (42, 49). Para prevenir essas hemorragias, muitas vezes fatais, a detecção de defeitos da coagulação deve fazer parte da avaliação laboratorial de rotina para pacientes com leucemia aguda.

Níveis diminuídos de plasminogênio ($< 60\text{mg}$) ao diag

nóstico ou durante os primeiros dias após admissão indicam um elevado risco para a ocorrência de hemorragia. Outros parâmetros como tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa), anti-trombina III (AT III), fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina (PDF) não têm tanto valor prognóstico (24). Entretanto, quando comparamos nossos valores encontrados para TP, TTP e TT com o controle normal encontramos uma diferença significativa ao nível de 1% (tabela XXII). Isso significa que o tempo médio das provas da coagulação por nós estudadas é um bom parâmetro para indicar alterações da normalidade.

6 - CONCLUSÃO

Uma amostragem maior seria necessária para que pudessemos chegar a conclusões definitivas. Podemos entretanto inferir que:

- Plaquetopenia foi um importante fator determinante do quadro hemorrágico de nossos doentes.
- Hiperleucocitose exerceu influência no desencadeamento de distúrbios da coagulação.
- O encontro de hipofibrinogenemia não é somente característica da leucemia promielocítica (LMA-M₃), mas de outros tipos de leucemia aguda, inclusive o tipo linfóide.
- Apesar de não ter significância estatística, o achado de hipofibrinogenemia, alterações no tempo de protrombina (TP) e plaquetopenia em 7 doentes, sugere-nos o diagnóstico de coagulação intravascular.
- Hipofibrinogenemia em nossos pacientes não foi consequência de fibrinólise primária.
- Avaliação laboratorial da coagulação deve ser feita de rotina em pacientes com leucemia aguda.

7 - SUMMARY

We have done a coagulation study in 28 patients with acute leukemia before the beginning of treatment. Ten patients had acute myeloblastic leukemia and 18 acute lymphoblastic leukemia.

The more frequent initial symptom was fever and 21,4% of the patients had hemorrhagic syndrome. We found hyperleucocytosis (leucocyte count above 100.000/mm³) in 7 patients and of this, 5 had hemorrhage. Platelets under 50.000/mm³ were found in 20 cases with an elevated incidence of hemorrhage in this group.

The most important alterations in the coagulation tests were: extension of prothrombin time in 39,3% of the patients, of thrombin time in 42,9% and of activated partial thromboplastin time in 25%. Abnormally low levels of plasma fibrinogen were described in 12 patients (42,9%). We didn't find evidence of primary fibrinolysis.

We didn't have sufficient cases to aim disseminated intravascular coagulation as to being the cause of bleeding in some patients, although we can suggest this.

We didn't observe statistical significance in our results due to the little number of cases.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBARRACIN, M.S. & DARIA-HAUST, M. Intravascular coagulation in promyelocytic leukemia. Am. J. Clin. Path. 55: 677.
2. BAKER, W.G.; BANG, N.V.; NACHMAN, R.L.; RAAFAT, F. & HOROWITZ, H.I. Hipofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin with autopsy findings of widespread intravascular clotting. Ann. Intern. Med. 61: 116 - 22, 1964.
3. BASTOS, C.M.A. et al. Parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, Ceará 1. série vermelha. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará 23(1/2):3 - 9, 1983.
4. _____. parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, Ceará 2. série branca e plaquetas; No prelo.
5. BAUER, K.A.; ROSEMBERG, R.D. Thrombin generation in acute promyelocytic leukemia. Blood 64:791-96, 1984.
6. BENNETT, M.; PARKER, A.C. & LUDLAM, C.A. Platelet and fibrinogen survival in acute promyelocytic leukemia Br. J. Med. 2:256, 1976.

7. BENNETT, J.M. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br. J. Haematol 33:451, 1976.
8. BIGGS, R.M. Temps de thrombine. In: _____. Human Blood Coagulation, Haemostasis ant Thrombosis. 2ª ed, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, cap 9, pag 208-09.
9. BIOLAB. Tempo de protrombina. Prospecto.
10. BIOLAB. Tromboplastina parcial. Prospecto.
11. BIOMÉRIEUX. Fibrinogen. Prospecto.
12. BIOMÉRIEUX. Tempo de trombina. Prospecto.
13. BOGGS, D.R.; WINTROBE, M.R. & CARTWRIGHT, G.E. The acute leukemias: Analysis of 322 cases and review of the literature. Medicine, 41:163-225, 1962.
14. BRAKMAN, P.; SNYDER, J.; HENDERSON, E.S. & ASTRUP, T. Blood coagulation and fibrinolysis in acute leukemias. Br. J. Haematol. 18:135-44, 1970.
15. BRATT, G. et al. Factors and inhibitors of blood coagulation and fibrinolysis in acute nonlymphoblastic leukemia Scand. J. Haematol. 34:332-39, 1985.
16. CARVALHO, W.F. Confecção e coloração de esfregaços sanguíneos. In: _____; Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia. 5ª ed. Belo Horizonte, Cooperativa Editora e de Cultura Médica Ltda. 1988, cap. 20, pag. 111-16.

17. CARVALHO, R.I. Leucemias agudas. In: MARINHO, H.M. Hematologia. São Paulo, Sarvier, 1984, cap 17, pg. 159-69.
18. CATTAN, A. et al. Syndrome de fibrinogénopénie au cours de leucémies aiguës. Rôle déterminant des cellules leucémiques. E'tude "in vitro" de leur pouvoir fibrinolytique. Rev. Franç. Études Clin. et Biol. 2(11):155-68, 1966.
19. CHAN, K.W.; STEINHERZ, P.G. & MILLER, D.R. Acute promyelocytic leukemia in children. Med. Ped. Oncol. 9(1):05 - 15, 1981.
20. CHAN, T.K.; CHAN, G.T.C., CHAN, V. Hypofibrinogenemia due to increased fibrinolysis in two patients with acute promyelocytic leukemia. Aust. NZ J. Med. 14 (3):245-49, 1984.
21. COLLINS, A.J.; BLOOMFIELD, C.D.; PETERSON, B.A.; McKENNA, R.W.; EDSON, J.R. Acute promyelocytic leukemia: management of the coagulopathy during daunorubicin - prednisone remission induction. Arch. Intern. Med. 138:1677-80, 1978.
22. COOPERBERG, A.A. & NEIMAN, G.M.A. Fibrinogenopenia and fibrinolysis in acute myelogenous leukemia. Ann. Intern. Med. 42:706-11, 1955.
23. CORDONNIER, C. et al. Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. Cancer 55:18-25, 1985.

24. CREUTZIG, U. et al. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Cancer 60:3071-79, 1987.
25. DALY, P.A.; SCHIFFER, C.A. & WIERNIK, P.H. Acute promyelocytic leukemia: clinical management of 15 patients. Am. J. Haematol. 8:347-59, 1980.
26. DIDISHEIM, P.; THROMBOLD, J.S.; VANDERVOORT, L.E. & MIBASHAN, R.S. Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. Blood 23:717-28, 1964.
27. DRAPKIN, R.L. et al. Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. Cancer 41:2484-90, 1978.
28. ESTEY, E.H.; KEATING, Mc.; CREDIE, K.B.; BODEY, G.P. & FREIREICH, E.J. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. Blood 60:309-15, 1982.
29. FELDMAN, E.J. et al. Acute promyelocytic leukemia: a 5-year experience with new antileukemic agents and a new approach to preventing fatal hemorrhage. Acta Haematol. 82:117-21, 1989.
30. GAYDOS, L.A.; FREIREICH, E.J. & MANTEL, N. The quantitative relation between platelet count and Hemorrhage in patients with acute leukemia. N. Engl. J. Med. 266 (18):905-09, 1962.

31. GOLDMAN, J.M. Acute promyelocytic leukaemia. Br. Med. J. 1:380-82, 1974.
32. GONMORI, H. et al. The role of tissue thromboplastin in the development of DIC accompanying neoplastic diseases. Brit. J. Haematol. 49:23-39, 1983.
33. GOUAULT, M.H. The procoagulant factor of leukemic promyelocytes: demonstration of immunologic cross reactivity with human brain tissue factor. Br. J. Haematol. 30: 151, 1975.
34. GRALNICK, H.R.; BAGLEY, J.; ABRELL, E. Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. Am. J. Med. 52:167-74, 1972.
35. GRALNICK, H.R.; MARCHESI, S. & GIVELBER, H. Intravascular coagulation in acute leukemia:clinical and subclinical abnormalities. Blood, 40(5):709-18, 1972.
36. GRALNICK, H.R. & ABRELL, E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Br. J. Hematol. 24:89-99, 1973.
37. HENDERSON, E.S. Acute leukemia:general considerations. In: WILLIAM, J.H. Hematology. 4^a ed., New York, McGraw-Hill, 1990, cap. 25, pag. 236-51.
38. HILLESTAD, L.K. Acute promyelocytic leukemia. Act. Med. Scand. 159(3):189-94, 1957.

39. HIRSH, J.; BUCHANAN, J.G.; GRUCHY, G.C. & BAIKE, A. G. Hipofibrinogenemia without increased fibrinolysis in leukemia. Lancet 1:418-20, 1967.
40. JONES, M.E. & SALEEM, A. Acute promyelocytic leukemia. A review of literature. Am. J. Med. 65:673-77, 1978.
41. LANGDELL, R.D.; WAGNER, R.H. & BRINKHOUS, K.M. Formation de la prothrombinase endogène. Temps de cephaline-Kaolin. J. Lab. Clin. Invest. 41:637, 1953.
42. MANGAL, A.K.; GROSSMAN, L. & VICKARS, L. Disseminated intravascular coagulation in acute monoblastic leukemia: response to heparin therapy. Can. Med. Assoc. 130:731-33. 1984.
43. MARTINS, J.M.C. A hipocoagulabilidade sanguínea nas leucemias crônicas. Fortaleza, 1959. Tese (Livre Docência), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará.
44. MELLO, L.F.L.C. Hemostasia:técnicas gerais de coagulação sanguínea. Datilografado.
45. MERSKEY, C.; JOHNSON, A.J.; KLEINER, G.J. & WOHL, H. The defibrination syndrome:clinical features and laboratory diagnosis. Br. J. Haematol. 13:528-49, 1967.
46. MILHAM, S. Leukemia in husbands and wives. Science 148:98, 1965.
47. MILSTONE, J.H. Plasmatic englobulinas lysis. J. Immunol. 48:109, 1941.

48. MOOD, A.M.; GRAYBILL, F.A. & BOES, D.C. Tests of hypotheses. In: _____. Introduction to the theory of statistics. 3^a ed., Tokyo, McGraw-Hill Kogakusha, 1974, cap. 9, pag. 401-70.
49. NIIYA, K. et al. Hipercoagulable state induced by combination chemotherapy in patients with acute leukemia. Thrombosis Haemostasis 51(3):409, 1984.
50. PATTERSON, W.P. Coagulation and cancer:an overview. Seminars in Oncology, 17(2):137-39, 1990.
51. PERRY, S. Coagulation defects in leukemia. J. Lab. & Clin. Med. 50(1):229-41, 1957.
52. PITTMAN, G.R.; SENHAUSER, D.A. & LOWNEY, J.F. Acute promyelocytic leukemia. A report of three autopsied cases. Am. J. Clin. Path. 46(2):214-20, 1966.
53. POLLIACK, A. Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation. Am. J. Clin. Path. 56: 155, 1971.
54. QUICK, A.J. Formation de la prothrombinase exógene. J. Biol. Chem. 109:73, 1935.
55. RAND, J.J.; MOLONEY, W.C. & SISE, H.S. Coagulation defects in acute promyelocytic leukemias. Arch. Intern. Med. 123:39-47, 1969.
56. RIBEIRO, R.A. Comunicação Pessoal.

57. ROSENTHAL, R.L. Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. Blood 21(4):495-508, 1963.
58. STRAUB, P.W. & FICK, P.L.G. The coagulation disorder of promyelocytic leukemia. Helv. Med. Act. 34:44-53, 1967.
59. SULTAN, C.; GOUVAULT, M.H. & TULLIEZ, M. Relationship between blast-cell morphology and occurrence of a syndrome of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haematol. 24:255-59, 1973.
60. TOBELEM, G. et al. Acute monoblastic leukemia: a clinical and biologic study of 74 cases. Blood 55(1):71-76, 1980.
61. WEINSTEIN, H.J. The acute leukemias. In: CECIL, R. Textbook of Medicine. 16^a ed., New York, W.B. Saunders Company, 1982, vol. 1, cap. 122, pag. 920-26.