

MANIFESTAÇÕES DE COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD) EM PORTADORES DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA): UMA REVISÃO DA LITERATURA

Ana Beatriz de Oliveira Godoy¹, Isabela Herrig Santos¹, Grazielle Mecabo², Barbara Sackser Horvath², Anderson Felipe Ferreira²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p3394-3412>

Artigo recebido em 03 de Setembro e publicado em 23 de Outubro

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A leucemia é um câncer do sangue e da medula óssea, caracterizado pela proliferação descontrolada de células anormais. A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo raro com uma translocação genética, tratada eficazmente com ácido trans-retinoico e trióxido de arsênio, elevando as taxas de sobrevivência. O tratamento precoce é crucial para evitar complicações como a coagulação intravascular disseminada (CIVD). **Metodologia:** O artigo consiste em uma revisão retrospectiva e descritiva sobre "Manifestações de coagulação intravascular disseminada em portadores de leucemia promielocítica aguda". A pesquisa foi feita em Google Acadêmico, Scielo, PubMed e livros, com descritores específicos. Os artigos incluídos foram publicados até o ano de 2024, em português e inglês, seguindo critérios de relevância para o tema. **Revisão da literatura:** A LPA é uma forma rara e agressiva de leucemia mielóide aguda causada pela proliferação de promielócitos imaturos no sangue e medula óssea. Uma das complicações da LPA é a CIVD, um distúrbio hemostático caracterizado pela formação generalizada de trombos, seguida por sangramentos profusos. A CIVD é mais comum entre os pacientes com LPA devido à liberação incontrolável de substâncias pró-coagulantes e pró-fibrinolíticas pelos promielócitos defeituosos. Os sintomas clínicos variam de formação de trombos a sangramentos internos incontroláveis, resultando em taxas mais altas de mortalidade em pacientes com essa patologia. A administração de ácido trans-retinoico e trióxido de arsênio tem sido utilizada para tratar LPA promovendo a diferenciação celular, o ácido auxilia na maturação dos promielócitos o que tem mudado o prognóstico da doença causando remissão na maior parte dos pacientes. Além disso, o manejo da CIVD implica métodos transfusionais e terapêuticos, dependendo da condição clínica do paciente. **Considerações finais:** A CIVD é uma complicação grave em pacientes com LPA, causada por promielócitos anormais que levam a trombose e sangramentos. O tratamento da LPA com ácido trans-retinoico e trióxido de arsênio reduziu a CID. A identificação precoce da LPA e uma abordagem



multidisciplinar são cruciais para controlar a leucemia e as complicações da CID.

Palavras-chave: “coagulopatias”, “leucemia promielocítica”, “coagulação intravascular disseminada”, “ácido trans-retinóico”.

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC) MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL): A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT –

Introduction: Leukemia is a cancer of the blood and bone marrow, characterized by the uncontrolled proliferation of abnormal cells. Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare subtype with a genetic translocation, effectively treated with all-trans-retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide, significantly improving survival rates. Early treatment is crucial to prevent complications such as disseminated intravascular coagulation (DIC).

Methodology: This article is a retrospective and descriptive review on "Disseminated Intravascular Coagulation Manifestations in Acute Promyelocytic Leukemia." The research was conducted through Google Scholar, Scielo, PubMed, and books, using specific descriptors. Articles published until 2024, in both Portuguese and English, were included based on their relevance to the topic. **Literature review:** APL is a rare and aggressive form of leukemia caused by the proliferation of immature promyelocytes in the blood and bone marrow. One of the complications of APL is DIC, a hemostatic disorder characterized by widespread thrombus formation, followed by profuse bleeding. DIC is more common in APL patients due to the uncontrolled release of procoagulant and anticoagulant substances by defective promyelocytes. Clinical symptoms range from thrombus formation to uncontrolled internal bleeding, leading to higher mortality rates in these patients. The administration of ATRA and arsenic trioxide has been used to treat APL by promoting cellular differentiation. ATRA helps with promyelocyte maturation, improving the prognosis and leading to remission in most patients. Moreover, the management of DIC involves transfusion and therapeutic methods, depending on the patient's clinical condition. **Final considerations:** DIC is a severe complication in APL patients, caused by abnormal promyelocytes that lead to both thrombosis and bleeding. The treatment of APL with ATRA and arsenic trioxide has reduced DIC. Early identification of APL and a multidisciplinary approach are essential to control both the leukemia and DIC complications.

Keywords: "coagulopathies", "promyelocytic leukemia", "disseminated intravascular coagulation", "all-trans-retinoic acid".

Instituição afiliada – Universidade Paranaense – UNIPAR

Autor correspondente: Ana Beatriz de Oliveira Godoy anabpog@outlook.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A leucemia é uma forma de câncer que afeta o sangue e a medula óssea, e ocorre devido à proliferação descontrolada de células anormais. As leucemias podem ser classificadas de acordo com sua progressão e tipo celular: podem ser agudas ou crônicas, dependendo da velocidade que progridem, e linfóides ou mielóides, de acordo com o tipo de célula sanguínea afetada (Bain, 2003; Hoffbrand, 2008). As leucemias agudas tendem a ser mais agressivas, pois causam bloqueio na diferenciação celular e reduzem a apoptose, o processo de morte celular programada. Em contrapartida, as leucemias crônicas têm uma progressão mais lenta, com células que ainda conseguem se diferenciar, mas que perdem a capacidade de degradação (Hoffbrand, 2008).

Anteriormente, a classificação mais utilizada para essas leucemias era a French-American-British (FAB), baseada em características morfológicas e citoquímicas das células afetadas (Sanchez, 2020). No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu uma classificação mais abrangente, considerando não apenas a morfologia, mas também critérios genéticos, imunofenotípicos e citogenéticos (Vardiman *et al.*, 2009 *apud* Sanchez, 2020).

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo raro, representando entre 10 a 15% dos casos de LMA (Sagrillo *et al.*, 2005 *apud* Kotowski, 2007). Na classificação FAB, a LPA é denominada LMA-M3, sendo caracterizada pela proliferação descontrolada de promielócitos, células precursoras de leucócitos, na medula óssea e no sangue periférico (Jacomó, 2009 *apud* Santana, 2019). O subtipo pode ser hipergranular ou hipogranular, dependendo da quantidade de grânulos nas células leucêmicas (Lo-Coco, 2011 *apud* Santana, 2019).

O que diferencia a LPA é uma alteração genética específica: a translocação entre os cromossomos 15 e 17, que resulta na fusão dos genes PML e RARA, formando o gene PML-RARA. Essa alteração é responsável pelo bloqueio da maturação dos promielócitos, levando à leucemia (Almeida, 2015). Além disso, as células leucêmicas da LPA expressam marcadores específicos, como CD13, CD33 e CD117, que auxiliam no diagnóstico da doença (Jacomó, 2008 *apud* Hanna, 2021).

Uma complicação grave associada à LPA é a coagulação intravascular

disseminada (CIVD), uma condição na qual a coagulação sanguínea se torna descontrolada, levando a hemorragias severas e, em muitos casos, à morte precoce, especialmente no início do tratamento (Araújo, 2022). A presença de substâncias pró-coagulantes liberadas pelas células leucêmicas ativa essa cascata de coagulação (Hey *et al.*, 2019 *apud* Gabiato, 2023).

O tratamento da LPA avançou significativamente com a introdução do ácido trans-retinoico (ATRA) e do trióxido de arsênio (ATO) que em combinação com quimioterapia, transformou o prognóstico dos pacientes. O ATRA, derivado da vitamina A, promove a diferenciação celular e reduz as características pró-coagulantes das células leucêmicas, o ATO apresenta efeitos semelhantes (Falanga, 2017). O uso dessas terapias, juntamente com a quimioterapia, tem aumentado as taxas de sobrevida para mais de 90% (Lo-Coco, 2013 *apud* Hanna, 2021).

Esse avanço destaca o potencial de cura da LPA e a torna uma das leucemias com melhores prognósticos, mesmo em pacientes que antes enfrentavam um cenário desafiador. Assim, o diagnóstico rápido e o início precoce do tratamento são cruciais para melhorar a probabilidade de recuperação e de controle da coagulopatia associada. (Lo-Coco *et al.*, 2013 *apud* Santana, 2019).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, retrospectiva, de natureza descritiva com ênfase na produção científica acerca das temáticas em questão: “Manifestações de coagulação intravascular disseminada (CIVD) em portadores de leucemia promielocítica aguda (LPA): uma revisão da literatura”, foram utilizados dados obtidos através de plataformas como *Google Scholar*, PUBMED e *SciElo (Scientific Electronic Library Online)* sendo utilizados indexadores de busca as palavras-chave “coagulopatias”, “leucemia promielocítica”, “coagulação intravascular disseminada” e “ácido trans-retinóico”.

As palavras chaves foram utilizadas separadamente e associadas nas bases de dados a fim de que os artigos buscados tivessem maior relação com os temas propostos para esta pesquisa de revisão.

Como critérios de inclusão foram incluídos os artigos na língua (português e inglês) publicados em um período do ano de 2001 até o ano de 2024, que contemplassem

ou outros que fornecessem informações compatíveis com o objetivo do trabalho.

Foram avaliados em média 30 artigos. Como critérios de exclusão foram excluídos artigos em outras línguas, artigos cujo assunto não estava relacionado com o tema e artigos cuja data fosse anterior a 2001. Contudo, foi necessária a retomada de textos clássicos que versassem sobre tal assunto, uma vez que a análise material, ainda que de uma pesquisa bibliográfica, necessariamente, deve buscar a raiz epistemológica acerca do tema.

REVISÃO DE LITERATURA

As leucemias são neoplasias hematológicas causadas pela proliferação de células anormais na medula óssea, resultante da mutação de uma célula-tronco (*stem cell*). Essa neoplasia pode ser classificada por sua velocidade de progressão em agudas ou crônicas e por sua linhagem em linfoide ou mieloide (Bain, 2003; Hoffbrand, 2008).

As leucemias agudas são regularmente mais agressivas devido à alta população de blastos na medula óssea causadas pelo bloqueio da diferenciação celular e diminuição da apoptose. Já as leucemias crônicas são caracterizadas pela sua progressão mais lenta, porém com um número elevado de células em proliferação, conseguindo manter a capacidade de diferenciação, porém perdendo a capacidade de apoptose (Hoffbrand, 2008).

As leucemias mieloides englobam vários subtipos de leucemias que são caracterizadas por serem originadas de células progenitoras da linhagem mieloide, podendo ser leucemias mieloides crônicas (LMC) ou leucemias mieloides agudas (LMA). As leucemias linfoides, são ocasionadas por mutações nas células progenitoras de linfócitos, podendo ser leucemia linfoide crônica (LLC) ou leucemia linfoide aguda (LLA) (Kindt *et al.*, 2008 *apud* Abreu, 2021).

A classificação *French-American British* (FAB) utiliza como critério de diferenciação a morfologia celular e citoquímica e foi utilizada como principal classificação por muitos anos. Ela classifica as leucemias mieloides de M0 a M7 (Sanchez, 2020). Atualmente a OMS padronizou métodos mais eficazes e modernos propondo uma classificação embasada em critérios morfológicos, genéticos, imunofenotípicos, clínicos, moleculares e citogenéticos (Vardiman *et al.*, 2009 *apud* Sanchez, 2020).

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

A leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a 10 a 15% das leucemias mieloide agudas (LMA). É conhecida como LMA-M3 por conta da classificação FAB na qual é caracterizada pela proliferação descontrolada de células promielocíticas na medula óssea e no sangue periférico (Sagrillo *et al.*, 2005 *apud* Kotowski, 2007).

A classificação FAB classifica a LMA-M3 (LPA) como M3 (hipergranular) e M3 variantes (hipogranular) (Jacomó, 2009 *apud* Santana, 2019). Na característica hipergranular apresenta células com granulações acentuadas e grosseiras. Já na forma hipogranular, que representa 20% dos casos de LPA, a granulação apresenta aspecto sutil com núcleo indefinido (Lo-Coco, 2011 *apud* Santana, 2019).

O processo fisiopatológico está associado na maior parte das vezes a translocação cromossômica entre os cromossomos 15 e 17, t (15; 17) (q22; q21), apesar de em alguns casos raros ocorrer anomalias citogenéticas alternativas. A translocação mais frequente causa a fusão do gene PML do cromossomo 15 com o gene RARA do cromossomo 17 formando então um novo gene chamado PML-RARA que é o gene causador da incapacidade de maturação do promielócito, e responsável pela leucemia promielocítica aguda (Almeida, 2015).

Todas as células do corpo têm proteínas em suas membranas que atuam como marcadores, permitindo que o sistema imunológico as reconheça. Esses marcadores são chamados de "antígenos celulares" e podem ser identificados por anticorpos monoclonais, que são criados em laboratório. Esses antígenos que ajudam a identificar os tipos de células são conhecidos como grupos de diferenciação celular, ou CD. Até o momento, já foram identificados cerca de 170 tipos diferentes, numerados como CD1, CD2, CD3, e assim por diante. Essa descoberta tem sido fundamental para a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos (Stiene-Martin, 1998 *apud* Naoum, 2001).

A LPA é caracterizada morfológicamente por conter blastos precursores de células promielocíticas com abundância em granulação citoplasmática e bastonetes de auer, os marcadores celulares frequentemente encontrado na LPA englobam os CD13, CD33, CD117 (c-kit), CD15, CR64 e HLA-DR, que são utilizados para identificar as células leucêmicas e ajudar no diagnóstico e classificação da doença (Jacomó 2008 *apud* Hanna, 2021).

O prognóstico para a LPA melhorou significativamente com o desenvolvimento

de terapias direcionadas e abordagens de tratamento mais eficazes, como por exemplo com o surgimento dos medicamentos ácido trans-retinóico (ATRA) e trióxido de arsênico (ATO), que em conjunto com a quimioterapia aumentam a taxa de sobrevivência do paciente (Lo-Coco, 2013 *apud* Hanna, 2021).

A capacidade de maturação celular que o ATRA estimula, tem como consequência a perda das características pró-coagulantes e fibrinolíticas das células da LPA, melhorando o estado de hipercoagulabilidade e hiperfibrinólise do paciente. O ATO apresenta efeitos semelhantes, embora ainda não tão bem caracterizados quanto os do ATRA. Tanto o ATRA quanto o ATO são eficazes na melhoria da coagulopatia associada à LPA (Falanga, 2017). O atraso no início do ATRA em pacientes com suspeitas de LPA podem aumentar o índice de morte hemorrágica precoce devido a coagulopatia, sendo assim, especialistas recomendam iniciar o tratamento com o ATRA assim que houver suspeita de LPA (Altman *et al.*, 2013 *apud* Falanga, 2017).

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas da LPA são em resumo semelhantes aos de outras leucemias agudas. As células normais são afetadas devido a proliferação de promielócitos anormais, tomando todo o espaço na medula óssea causando diminuição das hemácias o que resulta em anemia e por consequência fadiga, fraqueza, palidez e dispneia (Geronimo, 2022).

Há defeitos também na série leucocitária que são responsáveis pela defesa do corpo através do sistema imunológico, manifestando uma proliferação descontrolada de promielócitos, ocupando completamente a medula óssea, sem deixar espaço para células normais, além da falha na maturação causando a incapacidade da mesma, o que faz com que o corpo fique mais suscetível a infecções. Grande parte dos pacientes apresentam pancitopenia, mas em cerca de 10 a 30% dos casos também pode ser observado leucocitose (DeVita, 2008 *apud* Almeida, 2022).

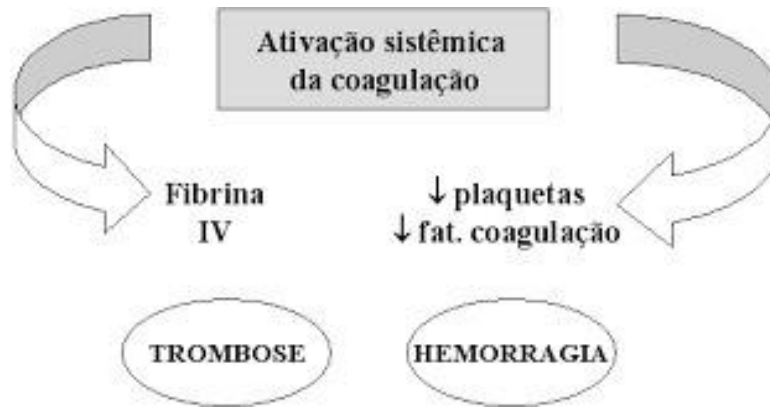
Os sangramentos ocorridos na LPA estão relacionados a coagulação intravascular disseminada (CIVD) que se deve a fatores expressos nas células leucêmicas causando hiperfibrinólise. Também por expressão de fatores exclusivos da LPA ocorre uma condição grave na qual a coagulação generalizada do sangue é ativada, levando à formação excessiva de coágulos (Araújo, 2022).

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A CIVD é definida como uma síndrome secundária e adquirida que é determinada pela ativação aguda da coagulação intravascular, levando à formação e depósito de fibrina na microvasculatura (Levi, 1999 *apud* Orsini *et al.*, 2020). Essa patologia pode ser dividida entre crônica e aguda; a CIVD aguda se caracteriza pela hiperfibrinólise, que favorece o surgimento de hemorragias intensas e prolongadas (Okajima, 2000 *apud* Geronimo, 2022). Enquanto na CIVD crônica há prevalência de hipercoagulação ou hipofibrinólise, provocada principalmente por infecções e sepse, destaca-se as trombooses disseminadas e a tromboflebite migratória (Wada, 2014 *apud* Geronimo, 2022).

Abrangentemente o depósito sistêmico de fibrina acontece pela síntese de trombina que por sua vez tem como estímulo a ativação do fator tissular ou fator VII (FT/FVIIa) e também pela perda total ou parcial da função dos anticoagulantes naturais como antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e inibidor da via do fator tissular (TFPI). Com a perda de função da ação fibrinolítica pelos níveis elevados do fator que inibe o ativador de plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) a fibrina é removida de forma inadequada o que por sua vez auxilia a trombose na microvasculatura. O processo é conduzido pelas citocinas, principalmente pela interleucina-6. Além de promover a deposição de fibrina e a trombose, a ativação sistêmica da coagulação estimula o consumo e conseqüentemente a perda de plaquetas e fatores de coagulação, o que frequentemente resulta em sinais de hemorragia. A ocorrência simultânea de trombose e sangramento na CIVD pode ser atribuída a esses mecanismos fisiopatológicos (Pintão, 2001).

Figura 1 – Esquema simplificado da CIVD.



Fonte: Pintão, 2001.

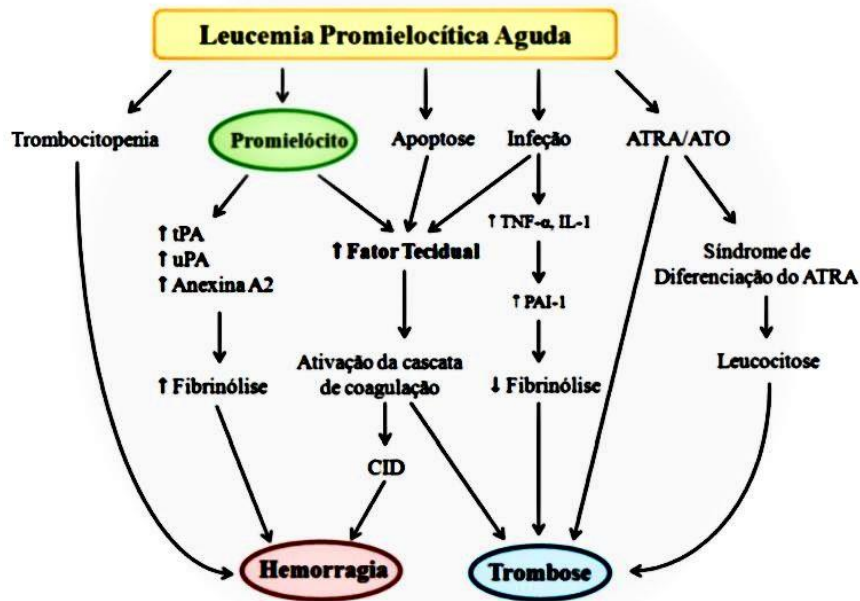
RELAÇÃO ENTRE LPA E CIVD

Uma característica da LPA é a CIVD, que a distingue de outros tipos de leucemias mieloides (Almeida, 2015 *apud* Gabiato, 2023). O processo de apoptose dos promielócitos malignos presentes na LPA liberam substâncias pró-coagulantes que iniciam a cascata de coagulação levando a CIVD que acomete cerca de 60% a 90% dos pacientes sendo responsável pelas altas taxas de mortalidade no tempo de início do tratamento (Hey *et al.*, 2019 *apud* Gabiato, 2023).

A disfunção hemostática causada pelos promielócitos encontrados na LPA é responsável pelo aumento da expressão de dois pró-coagulantes: o fator tissular (FT) e o pró-coagulante cancerígeno (PC). O receptor de membrana FT estimula o fator VII, que quando ativado inicia a ativação do pró-coagulante principal, o fator X, dando seguimento a cascata de coagulação. Ao mesmo tempo, o fator X é ativado diretamente pelo pró-coagulante PC (Geronimo, 2022).

As micropartículas são pequenas vesículas de membrana, são liberadas no momento em que a célula sofre apoptose, podendo ocasionar a formação de trombinas por fosfolipídeos pró-coagulantes e FT (Gabiato, 2023).

Figura 2: Esquema simplificado de como ocorre a CIVD na LPA.



Fonte: Almeida, 2015.

O principal fator que contribui para a coagulopatia relacionada a LPA, é provavelmente a hiperfibrinólise primária. (Falanga, 2017 *apud* Gabiato, 2023).

O aumento do consumo de alfa-2-anti-plasmina, dos ativadores do plasminogênio tecidual (tPA), ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (uPA), incluindo plasmina e redução do PAI-1 afetam o sistema fibrinolítico. Além disso, a coagulopatia é uma característica da leucemia promielocítica aguda (LPA), isso se deve ao fato de que os promielócitos da LPA têm mecanismos adicionais que contribuem para a hiperfibrinólise, como a elevação da expressão do receptor para plasminogênio e tPA, conhecido como anexina A2, essas células também expressam uPA. O TAFI, ou inibidor fibrinolítico ativável pela trombina, tem sua atividade reduzida pela ação da plasmina em presença do complexo que envolve trombina e trombosmodulina (Kwaan, 2014 *apud* Geronimo, 2022).

As desordens de coagulação podem ser causadas por outros sistemas, estimulados pelas citocinas e proteases liberadas pelas células da LPA. As duas citocinas que estão envolvidas são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que auxilia na diminuição de trombosmodulina endotelial, aumentando a interleucina 6 (IL-6), que é responsável pelo desenvolvimento da trombina por ação que controla a expressão de FT, e a interleucina 1 (IL-1) que é uma citocina agonista significativa na expressão do fator tissular. Os casos desencadeiam uma resposta inflamatória sistêmica, lesões e

infecções endoteliais. As citocinas mediam a reação inflamatória, que resulta na ativação da coagulação sistêmica e aumento da expressão do FT, que leva à adesão plaquetária (Kwaan, 2014 *apud* Geronimo, 2022).

Os promielócitos exteriorizam fatores pró-coagulantes (fator tissular, pró-coagulante do câncer e micropartículas) em fatores fibrinolíticos. Os ativadores de plasminogênio (uPA e tPA), inibidores (PAI-1) e seus receptores (uPA e anexina II) o que ativa a coagulação e ao mesmo tempo sangramento. Além disso, essas células têm uma maior capacidade de aderir ao revestimento interno dos vasos sanguíneos e liberam duas citocinas inflamatórias (como a interleucina-1 [IL-1] e o fator de necrose tumoral α [TNF- α]). Todos esses mecanismos resultam na hipercoagulação e hiperfibrinólise na leucemia promielocítica aguda (Falanga, 2017).

DIAGNÓSTICO

O hemograma é essencial para o direcionamento do diagnóstico das leucemias, contudo, por ser um exame de triagem, não é específico para diagnosticar a LPA. Um dos objetos analíticos do exame é a morfologia celular e aspectos quantitativos do sangue periférico. Já no mielograma, avalia-se os aspectos morfológicos da medula óssea, fazendo com que se tenha uma pré-classificação do subtipo leucêmico (Araújo, 2022). Conquanto, o diagnóstico só é confirmado após a realização dos exames específicos, os mais recomendados são imunofenotipagem, imunofluorescência, citogenética convencional, hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (Hey *et al.*, 2019 *apud* Araújo, 2022).

Com tudo, para diagnosticar a CIVD, os parâmetros de coagulação devem ser avaliados, como tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa), respectivamente prolongados; o consumo de fatores de coagulação é demonstrado pelo aumento dos produtos de a degradação da fibrina, bem como do D-dímero e do fibrinogênio, demonstrando níveis diminuídos; um hemograma com avaliação da morfologia e contagem das plaquetas normalmente diminuindo e mostrando trombocitopenia; a forma dos eritrócitos em extensão sanguínea para verificar a fragmentação de hemácias, um sinal de trombose microvascular na suspeita de CIVD; leucocitose pode contribuir para diagnóstico da causa primária (Shahmarvand, 2017 *apud* Geronimo, 2022).

TRATAMENTO



A LPA é tratada por uma junção do medicamento ATRA e quimioterapia, este método tem mostrado alta eficácia para a recuperação dos pacientes portadores deste subtipo de LMA, que por conta desta abordagem terapêutica se tornou uma das leucemias com melhor prognóstico. Posteriormente o potencial tratável e a possibilidade de cura aumenta ainda mais com o tratamento simultâneo com ATRA e ATO, que combinados estão se provando eficazes no tratamento livre de quimioterapia e cura de diversos pacientes (Almeida, 2015).

A taxa de remissão dos pacientes com LPA que usam ATRA em conjunto com antracíclicos, é de 90%. O ATRA e retinóides provenientes da vitamina A, desempenham uma função importante, o estímulo da diferenciação mielóide e a apoptose dos promielócitos (Jacomo *et al.*, 2008 *apud* Santana, 2019). Como medicamento adicional para tratar a LPA tem-se o ATO. O ATO oferece uma opção para pacientes que não podem optar pela quimioterapia, um método alternativo que tem como objetivo diminuir os efeitos prejudiciais ao corpo. Pode também auxiliar na remissão molecular em pacientes que não melhoraram após o tratamento com ATRA (Lo-Coco *et al.*, 2013 *apud* Santana, 2019).

A continuidade da diferenciação celular é permitida pelo ATRA em doses suprafisiológicas, aumentando também a susceptibilidade do clone leucêmico aos mecanismos de apoptose. O ATRA combinado com o uso de antraciclinas ou ATO, pode aumentar a expectativa de vida dos pacientes em comparação com qualquer um dos métodos aplicados isoladamente. A estimativa de sobrevida global dos pacientes é de 80% (Lo-Coco *et al.*, 2013 *apud* Santana, 2019).

Para resolver a coagulopatia associada a LPA, a terapia com ATRA pode levar de uma a três semanas. Com o intuito de prevenir o sangramento e a hipercoagulabilidade, são frequentemente necessárias medidas complementares. Sendo necessário intervenções como a administração de concentrados de plaquetas, crioprecipitado ou fibrinogênio, bem como a utilização de anticoagulantes ou antifibrinolíticos (Falanga, 2017).

O tratamento pode ser complementado pelo transplante de medula óssea (TMO), porém, há poucas informações recentes sobre TMO ou transplante de células tronco do sangue periférico (autólogo ou alogênico) posterior a primeira remissão, uma vez que o tratamento com ATRA tem mostrado melhor eficácia. Esse tipo de abordagem



é geralmente destinado a pacientes que sofrem recaídas após a segunda remissão ou que não alcançam a remissão molecular (Löwenberg, 2003 *apud* Prevedello, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CIVD é uma complicação comum e grave entre os pacientes com leucemia promielocítica aguda A LPA, uma forma agressiva de leucemia mieloide aguda que é caracterizada pela superprodução de promielócitos anormais, que podem liberar substâncias pró-coagulantes e pró-fibrinolítica e resultar em hipercoagulabilidade e/ou hiper sangramento.

A hiperatividade da cascata de coagulação desencadeada por promielócitos resulta em trombose microvascular e, ao mesmo tempo, consumo de fatores de coagulação e plaquetas, predispõe situações de sangramento. O tratamento da LPA foi transformado pelo uso do ATRA e ATO, atingindo a remissão da leucemia e uma significativa redução da CIVD. A CIVD, no entanto, permanece como uma complicação preocupante durante as ações precoces e precisa de intervenções adequadas, rápidas e direcionadas que possam reduzir as chances de complicações trombóticas e hemorrágicas.

Em resumo, a rápida identificação da leucemia é essencial para o tratamento que por sua vez requer uma abordagem multidisciplinar com ações direcionadas ao tratamento da leucemia e ações direcionadas ao controle da trombose e sangramento. O sucesso precoce e adequado do tratamento da CIVD depende da identificação e ação precoce para melhorar a condição clínica e a diminuição da mortalidade relacionada à complicação. Além disso, pesquisas futuras devem focar nas atuais e novas abordagens do tratamento sistêmico da LPA.

REFERÊNCIAS

ABREU, G. M.; SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.8, p. 80666-80681, 2021.

ALMEIDA, S. C. **Leucemia Promielocítica Aguda: clínica, diagnóstico e abordagem terapêutica.** Tese de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.



ALTMAN, J. K.; RADEMAKER, A.; CULL, E.; WEITNER, B. B.; OFRAN, Y.; ROSENBLAT, T. L.; HAIDAU, A.; PARQUE, J. H.; CARNEIRO, S. L.; JÚNIOR, T. M. O.; SANDHU, S.; CATCHATOURIAN, R.; TRIFILIO, S. M.; ADEL, N. G.; FRANKFURT, O.; STEIN, E. M.; MALLIOS, G.; DEBLASIO, T.; JURCIC, J. G.; NIMER, E.; TALLMAN, M. S. A administração de ATRA a doentes recentemente diagnosticados com leucemia promielocítica aguda é tardia, contribuindo para a morte hemorrágica precoce. **Pesquisa sobre leucemia**, v. 37, n. 9, p. 1004-1009, 2013.

ARAÚJO, E. A. D. **Leucemia promielocítica aguda: do histórico ao tratamento**. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

BAIN, B. J. **Diagnóstico em leucemias**. Revinter, 2003.

BRECCIA, M.; COCO, F. L. Mortes trombo-hemorrágicas em leucemia promielocítica aguda. **Thrombosis research**, v. 133, p. S112-S116, 2014.

DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. DeVita, Hellman e o câncer de Rosenberg: princípios e prática da oncologia. **Lippincott Williams & Wilkins**, 2008.

FALANGA, A. Predição de sangramento letal da LPA na era ATRA. **Sangue**, v. 129, n. 13, p. 1739-1740, 2017

GABIATO, A. B.; CARDOSO, M. R.; GREGÓRIO, P. C.; HENNEBERG, R. A patogênese da coagulação intravascular disseminada e o papel das micropartículas e do fator tecidual na leucemia promielocítica aguda. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, 2023.

GERONIMO, F. DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: REVISÃO DE LITERATURA. **Ciência News**. Academia de Ciência e Tecnologia - São José do Rio Preto – SP, 2022.

HANNA, M. V. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: CARACTERÍSTICAS, TRATAMENTOS E COMPLICAÇÕES. **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, Ribeirão Preto, 2021.



HEY, A. C.; AZAMBUJA, A. P.; SCHLUGA, Y. C.; NUNES, E. C.; BENDLIN, R. M.; JAMUR, V. R. Leucemia promielocítica aguda: avaliação dos testes diagnósticos entre o período de 2000 e 2018 em um hospital público. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 6, p. 580-597, 2019.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. Artmed, 2008.

JACOMO, R. H.; FIGUEIREDO-PONTES, L. L.; REGO, E. M. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 82-89, 2008.

JACOMO, R. H.; REGO, E. M. Coagulation abnormalities in acute promyelocytic leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 48-50, 2009.

KINDT, T. J.; GOLDSBY, R. A.; OSBORNE, B. A. **Imunologia de Kuby**. Artmed, 2008.

KOTOWSKI, A.; MONTEIRO, G. A.; ARAÚJO, M. C. S. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA. **Disciplinarum Scientia**, v. 8, n. 1, p. 69-89, 2007.

LEVI, M.; CATE, H. Disseminated intravascular coagulation. **The New England journal of medicine**, v. 341, n. 8, p. 586–592, 1999.

LO-COCO, F. et al. Ácido retinóico e trióxido de arsênio para leucemia promielocítica aguda. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 2, p. 111-121, 2013.

LO-COCO, F.; CICONI, L. History of acute promyelocytic leukemia: a tale of endless revolution. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 3, n. 1, 2011.

LÖWENBERG, B.; GRIFFIN, J. D.; TALLMAN, M. S. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. **Hematology**, v. 2003, p. 82-101, 2003.

NAOUM, Paulo C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Revista Brasileira de**



Hematologia e Hemoterapia, v. 23, p. 111-119, 2001.

OKAJIMA, K.; SAKAMOTO, Y.; UCHIBA, M. *Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: A study of 204 cases. American Journal of Hematology*, v. 65, p. 215-222, 2000.

OSINI, M.; NASCIMENTO, J. S. F.; NUNES, N. S. M.; NASCIMENTO, J. K. F.; AZIZI, M.; CARDOSO, C. E. Coagulação intravascular disseminada e COVID-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 87-90, 2020.

PINTÃO, M. C. T.; FRANCO, R. F. Coagulação intravascular disseminada. **Medicina, Ribeirão Preto**, 34: 282-291, 2001.

PREVEDELLO, C. P.; SAGRILLO, Michelle Rorato. Leucemia promielocítica aguda. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 9, n. 1, p. 39-50, 2008.

SAGRILLO, M. R.; CARDOSO, S. H.; SILVA, Luciana R. J.; GRAÇA, C. H. N.; FERREIRA, E.; HAMERSCHLAK, N.; GUERRA, J. C. C.; BACAL, Nydia S.; ANDRADE, J. A. D.; BOROVNIK, C. L. Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 94-101, 2005.

SANCHEZ, L. H. B. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. **Academia de ciência e tecnologia**, p. 1, 2020.

SANTANA, A. M. O. Leucemia promielocítica aguda: do diagnóstico precoce ao tratamento. Trabalho de conclusão de curso, **Centro Universitário de Brasília - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde**, Brasília, 2019.

Shahmarvand, N.; Oak, J. S.; Cascio, M. J.; Alcasid, M.; Goodman, E.; Medeiros, B. C.; Ohgami, R. S. *A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. International Journal of Laboratory Hematology*, v. 39, n. 4, p. 375–383, 2017.



Stiene-Martin A. E.; Lotspeich-Steininger C. A.; Koepke J. A. ***Clinical Haematology***. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.

VARDIMAN, J. W.; THIELE, J.; ARBER, D. A.; BRUNNING, R. D.; BOROWITZ, M. J.; PORWIT, A.; HARRIS, N. L.; BEAU, M. M. L.; HELLSTROM-LINDBERG, A.; TEFFERI, A.; BLOOMFIELD, C. D. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. ***Blood***, vol. 114, n. 5, p. 937-51, 2009.

WADA, H.; MATSUMOTO, T.; YAMASHITA, Y. *Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines*. ***Journal of Intensive Care***, v. 2, n. 15, 2014.

WATTS, J. M.; TALLMAN, M. S. Leucemia promielocítica aguda: qual é o novo padrão de tratamento? ***Blood reviews***, v. 28, n. 5, p. 205-212, 2014.