

A patogênese da coagulação intravascular disseminada e o papel das micropartículas e do fator tecidual na leucemia promielocítica aguda

The pathogenesis of disseminated intravascular coagulation and the role of microparticles and tissue factor in acute promyelocytic leukemia

La patogénesis de la coagulación intravascular diseminada y el papel de las micropartículas y del factor tisular en la leucemia promielocítica aguda

Recebido: 27/02/2023 | Revisado: 13/03/2023 | Aceitado: 15/03/2023 | Publicado: 20/03/2023

Allana Biatriz Gabiato

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5405-9001>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: lanagabiato@gmail.com

Mônica Ribas Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-1280>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: ribasc.monica@gmail.com

Paulo César Gregório

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8954-2855>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

Centro Universitário de Ensino, Ciência e Tecnologia do Paraná, Brasil

E-mail: paulocezargregorio@gmail.com

Railson Henneberg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3334-8567>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: railson@ufpr.br

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de levantar dados que esclareçam a patogênese da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e o papel das micropartículas e do fator tecidual (FT) na leucemia promielocítica aguda (LPA). **Método:** O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura que se respalda na busca de artigos em bases de dados, *Pub Med*, *Science Direct*, *Scielo*, periódicos e sites, com os seguintes descritores em “Leucemia Promielocítica Aguda”, “Coagulação Intravascular Disseminada”, “Leucemia Promielocítica Hipogranular”, “Leucemia Promielocítica Hipergranular”, “Micropartículas”, “Fator Tecidual”, utilizando artigos de pesquisas originais entre anos de 2002 a 2022. Esse levantamento bibliográfico foi realizado no período de 01/02/2022 a 23/12/2022. **Resultados:** De um total de 137 artigos identificados, foram excluídos: 57 por não se enquadrar nos critérios de inclusão, 32 pela análise do título e 14 pela análise do resumo. Restaram 34 artigos que foram analisados de forma completa, dos quais 29 foram excluídos, sendo assim, apenas 5 foram incluídos no estudo. **Discussão:** A análise dos estudos selecionados na revisão evidencia que a relação entre a fisiopatologia da coagulopatia associada à LPA é complexa, e o principal mecanismo é mediado por propriedades específicas da própria célula leucêmica que libera vários mediadores capazes de ativar a CIVD. **Conclusão:** Conclui-se que a CIVD que ocorre nos pacientes com LPA é decorrente da ativação da hemostasia pelas micropartículas que transportam fator tecidual e estão presentes nos promielócitos. Esse entendimento é fundamental para o estabelecimento de protocolos de tratamento eficazes.

Palavras-chave: Leucemia promielocítica aguda; Coagulação intravascular disseminada; Leucemia promielocítica hipogranular; Leucemia promielocítica hipergranular; Fator tecidual; Micropartículas.

Abstract

Objective: To perform an integrative review of the literature in order to raise data that clarify the pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and the role of microparticles and tissue factor in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). **Method:** This study is an integrative literature review that is based on the search of articles in databases, *Pub Med*, *Science Direct*, *Scielo*, journals and websites, with the following descriptors in "Acute Promyelocytic Leukemia", "Disseminated Intravascular Coagulation", "Hypogranular Promyelocytic Leukemia", "Hypergranular Promyelocytic Leukemia", "Microparticles", "Tissue Factor", using articles of original research between the years 2002 to 2022. This literature survey was conducted in the period from 02/01/2022 to 12/23/2022.

Results: From a total of 137 articles identified, the following were excluded: 57 for not fitting the inclusion criteria, 32 by title analysis, and 14 by abstract analysis. Thirty-four articles remained that were analyzed in their entirety, of which 29 were excluded, thus, only 5 were included in the study. **Discussion:** The analysis of the studies selected in the review shows that the relationship between the pathophysiology of coagulopathy associated with ALI is complex, and the main mechanism is mediated by specific properties of the leukemic cell itself, which releases several mediators capable of activating the VSD. **Conclusion:** It is concluded that the CIVD that occurs in ALI patients is due to the activation of hemostasis by microparticles that carry tissue factor and are present in the promyelocytes. This understanding is critical to establishing effective treatment protocols.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia; Disseminated intravascular coagulation; Hypogranular promyelocytic leukemia; Hypergranular promyelocytic leukemia; Tissue factor; Microparticles.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión de literatura con el fin de levantar datos que esclarezcan la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada (CIVD) y el papel de los micropartículas y del factor tecidual (FT) en la leucemia promielocítica aguda (LPA). **Método:** Este estudio es una revisión bibliográfica integradora basada en la búsqueda de artículos en bases de datos, Pub Med, Science Direct, Scielo, revistas y sitios web, con los siguientes descriptores en "Leucemia Promielocítica Aguda", "Coagulación Intravascular Diseminada", "Leucemia Promielocítica Hipogranular", "Leucemia Promielocítica Hipergranular", "Micropartículas", "Factor Tisular", utilizando artículos de investigación original entre los años 2002 a 2022. Este estudio bibliográfico se llevó a cabo en el período comprendido entre el 01/02/2022 y el 23/12/2022. **Resultados:** De un total de 137 artículos identificados, se excluyeron: 57 por no ajustarse a los criterios de inclusión, 32 por análisis de título y 14 por análisis de resumen. Quedaron 34 artículos que fueron analizados en su totalidad, de los cuales 29 fueron excluidos, por lo que sólo 5 fueron incluidos en el estudio. **Discusión:** El análisis de los estudios seleccionados en la revisión muestra que la relación entre la fisiopatología de la coagulopatía asociada a la LPA es compleja, y el principal mecanismo está mediado por propiedades específicas de la propia célula leucémica, que libera varios mediadores capaces de activar la CIV. **Conclusión:** Conclui-se que a CIVD que ocorre nos pacientes com LPA é decorrente da ativação da hemostasia pelas micropartículas que transportam FT e estão presentes nos promielócitos. Esta compreensão é fundamental para el establecimiento de protocolos de tratamiento eficaces.

Palabras clave: Leucemia promielocítica aguda; Coagulación intravascular diseminada; Leucemia promielocítica hipogranular; Leucemia promielocítica hipergranular; Factor tisular; Micropartículas.

1. Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um dos subtipos mais graves de leucemia mielóide aguda (LMA), o qual constitui aproximadamente 10 % de todos os casos da doença (Ikezo, 2014). Ocorre com maior frequência em adultos jovens e tem incidência estável entre 20 a 59 anos de idade, não havendo predomínio entre os sexos (Jácomo et al., 2008). Fenotipicamente, a LPA é caracterizada pela interrupção da maturação mielóide e acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea e/ou sangue periférico (Leal et al., 2009). Além disso, a LPA é definida, geneticamente, pela translocação entre os cromossomos 15 e 17, t(15;17), detectada em mais de 90% dos casos, sendo resultado da quebra e fusão dos genes PML, localizado no cromossomo 15, e gene RAR α , localizado no cromossomo 17 (Jácomo et al., 2008). De acordo com a classificação Franco-Americana-Britânica (FAB), são reconhecidos dois subtipos citológicos principais de LPA, sendo eles a leucemia promielocítica hipergranular clássica (M3) e a leucemia promielocítica hipogranular ou microgranular variante (M3v) (Liso & Bennett, 2003). Na forma clássica, que ocorre em aproximadamente 80% dos casos, as células leucêmicas apresentam-se com o núcleo excêntrico, citoplasma com abundante granulação, alguns com numerosos bastonetes de Auer e, em certos casos, torna-se difícil distinguir o núcleo do citoplasma de tão numerosos e grandes os grânulos citoplasmáticos (Yilmaz et al., 2021). Na forma variante que corresponde a aproximadamente 25% dos casos, as células leucêmicas apresentam núcleo bilobulado e convoluto, além de citoplasma hipogranular ou com finos grânulos semelhantes a pó, que podem não ser aparentes por microscopia óptica (Haferlach et al., 2005).

A maioria dos sinais e sintomas observados na LPA coincidem com os observados em outros tipos de leucemias mielóides agudas (LMA), porém, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma característica específica da LPA o que a diferencia das outras modalidades de leucemias mieloides (Almeida, 2015). A CIVD é a mais importante coagulopatia

relacionada a LPA e que, segundo a *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), é “uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação intravascular da coagulação sem uma localização específica e decorrente de diferentes causas. Pode ter origem e causar danos microvasculares, que se, severos, podem produzir disfunção orgânica” (Levi & Sivapalaratnam, 2018). Os promielócitos malignos presentes na LPA liberam substâncias pró-coagulantes que ativam a cascata de coagulação, levando a CIVD, que acontece em cerca de 60% a 90% dos pacientes, sendo a causa principal das altas taxas de mortalidade no período inicial do tratamento (Hey et al., 2019). A CIVD pode ocorrer em qualquer um dos subtipos, uma vez que as substâncias tromboplásticas estão igualmente aumentadas em ambos os tipos de promielócitos, tanto hipergranulares quanto hipogranulares (Elshazzly et al., 2021). Apesar da LPA ser amplamente estudada e as condutas terapêuticas apresentarem um enorme progresso ao longo dos anos, existe um número significativo de doentes que evoluem para CIVD e acabam evoluindo a óbito devido a fenômenos hemorrágicos (Almeida, 2015; Sagrillo et al., 2005).

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura a fim de levantar dados que esclareçam a patogênese da CIVD e o papel das micropartículas (MP) e do fator tecidual (FT) na LPA.

2. Metodologia

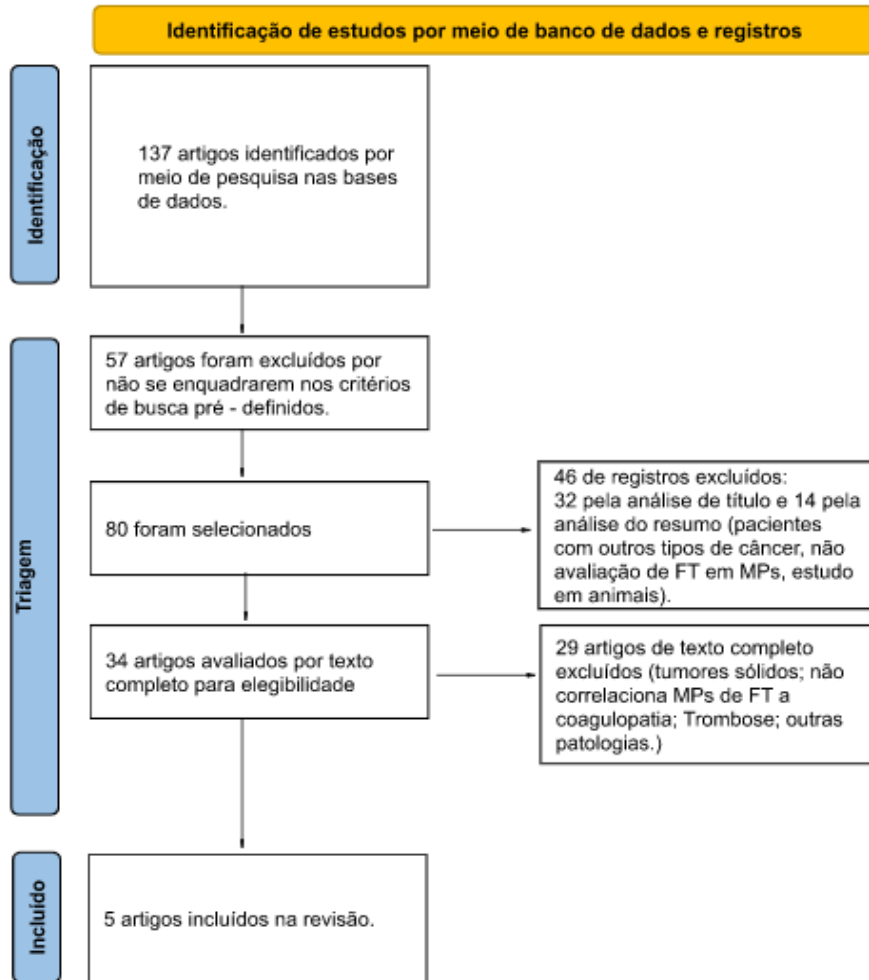
Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual baseia-se em 6 passos metodológicos: 1. Definição da pergunta de pesquisa; 2. Busca e seleção dos estudos primários; 3. Extração de dados dos estudos primários; 4. Avaliação crítica dos estudos primários; 5. Síntese dos resultados; 6. Apresentação da revisão.

Para a elaboração da pergunta de pesquisa foi utilizado o mnemônico PIO o qual é definido P população, I intervenção e O resultados/desfecho, com isso se estabeleceu: P - População de 0 a 100 anos com Leucemia Promielocítica Aguda do tipo Hipergranular (M3) ou Hipogranular (M3v); I – Evidenciar a patogênese da CIVD na LPA; O – Verificar o papel do FT e das Micropartículas na CIVD desencadeada pela LPA M3 e M3v.

Diante disso, a pergunta de pesquisa estabelecida foi: “A CIVD ocorre na LPA clássica e na forma variante, porém, como acontece a patogênese da CIVD, e qual o papel das micropartículas e do FT nessa condição?” Para responder à pergunta de pesquisa foi estabelecida a estratégia de busca: “Leucemia Promielocítica Aguda”, “Coagulação Intravascular Disseminada”, “Leucemia Promielocítica Hipogranular”, “Leucemia Promielocítica Hipergranular”, “Micropartículas”, “Fator Tecidual” utilizando do booleano AND nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Science Direct*.

Esse levantamento bibliográfico foi realizado no período de 01/02/2022 a 20/11/2022. Foram encontrados um total de 137 artigos, aplicando-se os critérios de inclusão: artigos que se enquadravam no escopo da revisão, pesquisas originais e revisões realizadas entre os anos de 2002 a 2022, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol. Além disso, foi utilizado como suporte metodológico para este trabalho o artigo de Yilmaz et al., (2021). Como critério de exclusão: trabalhos anteriores as datas estabelecidas, com conteúdo incompleto, sem descrição da metodologia e fora do escopo da pesquisa, pacientes com outros tipos de leucemia mielóide aguda (não- LPA), pacientes com LPA não diagnosticada, pacientes com outros tipos de câncer e estudos em animais. Foram selecionados 80 artigos científicos que estavam dentro do objetivo, dos quais apenas 5 foram incluídos na discussão do artigo. Por meio de análise descritiva os estudos foram avaliados para posterior identificação e extração dos dados relevantes ao objetivo dessa revisão. Abaixo a Figura 1 demonstra as etapas seguidas para a seleção dos artigos utilizados nesse trabalho.

Figura 1 - Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autores (2022).

O Quadro 1 faz referência aos principais artigos científicos utilizados para realização desta revisão integrativa e apresenta o título dos artigos, ano de publicação e resultados. Foram elencados alguns artigos que mais se encaixaram nos critérios de inclusão, e que contribuiram para o entendimento e resolução da questão norteadora do presente estudo.

Quadro 1 - Apresentação dos artigos analisados para a revisão.

Título do artigo	Autor (Ano)	Método	População	Análise	Resultados
Tissue factor-bearing microparticles are a link between acute promyelocytic leukemia cells and coagulation activation: a human subject study	(Zhao et al., 2021)	Estudo prospectivo de pacientes com CIVD associada a LPA com duração de Junho de 2016 a Março de 2017.	Total de 11 pacientes com LPA diagnosticada, sendo 6 homens e 5 mulheres com idades entre 28 e 64 anos.	Análise de micropartículas e FT nas amostras dos pacientes.	A atividade de MP-FT foi mínima nos pacientes controles, enquanto que aumentou consideravelmente nos pacientes com LPA. Ainda, as MPs de FT foram a principal fonte de FT ativa no plasma e um importante contribuinte para a ativação da coagulação na CIVD.
Increased Promyelocytic-Derived Microparticles: A Novel Potential Factor for Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia	(Ma et al., 2013).	Estudo prospectivo de pacientes com diagnóstico recente de LPA admitidos no Primeiro Hospital Afiliado da Universidade Médica de Harbin entre Março de 2011 e Março de 2012.	Total de 30 pacientes, sendo 13 mulheres e 17 homens com idades entre 17 e 67 anos.	Análise de micropartículas dos promielócitos por meio de preparação celular, observação em microscópio eletrônico de transmissão citometria de Fluxo.	As contagens de MPs em células LPA foram elevadas, e eram tipicamente de células promielocítica. A expressão está fortemente relacionada com a contagem de leucócitos e, além disso, as MPs de pacientes com LPA diminuíram o tempo de coagulação e induziram a geração de trombina.
Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles in patients with cancer-associated disseminated intravascular coagulation	(Langer et al., 2008)	Estudo de coorte prospectivo de pacientes com diferentes patologias, incluindo LPA, que apresentaram CIVD no decorrer da mesma.	Total de 5 pacientes, sendo 4 homens e 1 mulher com idades entre 53 e 83 anos.	Foi analisado a atividade procoagulante de FT associada a micropartículas, atividade procoagulante de FT associada a células tumorais e plasma FT antígeno.	Houve um aumento dos níveis de FT relacionado a MPs de plasma em 5 pacientes com câncer, que apresentaram CIVD explícita. Ainda, no paciente com LPA foi possível observar que as MPs de FT contribuíram para ativação da coagulação intravascular.
Detection of tissue factor-positive microparticles and its clinical significance in the haemostatic disorder	Zhou, et al., (2012)	Estudo de coorte prospectivo de 65 pacientes distribuídos em grupo controle saudável, grupo de pacientes com LPA e grupo de pacientes com doenças hemostáticas.	Total de 65 pacientes, sendo 25 casos de LPA, 20 casos de doenças hemostáticas e 20 adultos saudáveis.	Foi analisado o nível de micropartículas de fator tecidual positivo por citometria de fluxo e análise da sua significância clínica no distúrbio hemostático.	O nível de FT em MP foi maior em 18 pacientes que evoluíram para CIVD, comparado ao grupo controle saudável. Ainda, 7 pacientes que não apresentaram CIVD, também obtiveram altos índices de FT associada a MP.
Role of Microparticles Derived from Acute Promyelocytic Leukemia Cells in Coagulopathy	Zhang, et al., (2017)	Estudo de coorte prospectivo	Total de 10 pacientes, sendo 5 pacientes diagnosticados com LPA e 5 pacientes com anemia por deficiência de ferro, como controles.	Células mononucleares de medula óssea foram extraídas e cultivadas <i>in vitro</i> por 48 h. Posteriormente, a expressão de FT em MP foi medida por ELISA.	No grupo controle não foi encontrada expressão de FT em MP, porém, no grupo LPA, a expressão foi significativamente aumentada, contribuindo para a patogênese da coagulopatia.

LPA: Leucemia Promielocítica Aguda. ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. MP: Micropartículas. FT: Fator Tecidual. CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada. Fonte: Autores (2022).

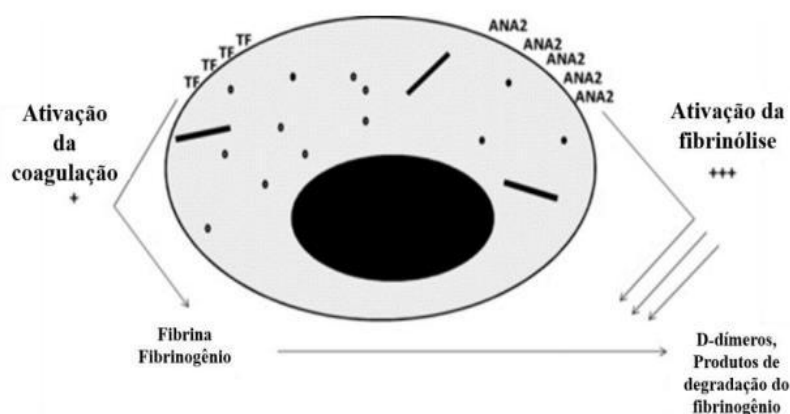
3. Resultados e Discussão

A análise dos estudos selecionados na presente revisão de literatura evidencia que a relação entre a fisiopatologia da coagulopatia associada à LPA é extremamente complexa, e o principal mecanismo é mediado por propriedades específicas da

própria célula leucêmica, que libera vários mediadores capazes de ativar a CIVD. A CIVD é um distúrbio caracterizado por fenômenos hemorrágicos e trombóticos envolvendo a ativação sistêmica da coagulação, resultando no consumo dos fatores de coagulação, ocorrendo sangramentos múltiplos e incontroláveis devido à incoagulabilidade sanguínea e diátese hemorrágica, além da disfunção de múltiplos órgãos pelo comprometimento no suprimento sanguíneo em função da presença de microtrombos na circulação (Levi & van der Poll, 2014).

A fisiopatologia da coagulopatia associada a LPA é um processo complexo e permanece incerto em vários aspectos. Atualmente, acredita-se que a hiperfibrinólise primária seja provavelmente o mecanismo mais importante por trás da coagulopatia associada à essa patologia (Falanga, 2017). A Figura 2 representa de modo simplificado uma célula na LPA, onde a mesma super expressa FT e Anexina II, resultando em CIVD. A fibrinólise geralmente predomina cursando para hiperfibrinogenemia e alto risco de sangramento. Além disso, a ativação do FT leva a ativação endotelial e o dano induzido por proteases e citocinas liberadas pelas células que convertem o endotélio em um estado pró-coagulante (Falanga, 2017).

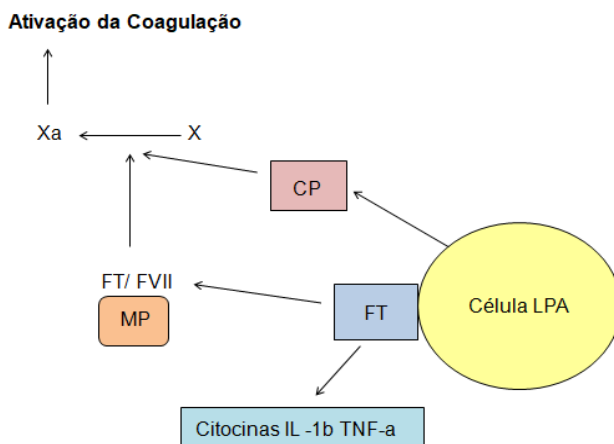
Figura 2 - Esquema simplificado de uma célula na LPA.



A célula leucêmica super expressa o fator tecidual (TF) e Anexina II (ANA2), levando à coagulação intravascular disseminada (CIVD) e ativação fibrinolítica. Fonte: Adaptado de Breen et al., (2012) e Steffenello-durigon (2014).

A expressão do FT pelos promielócitos leucêmicos, resulta na ativação do fator de coagulação VII e também das MP presentes nas células. Apesar disso, o chamado pró-coagulante do câncer (CP), uma cisteína proteinase, foi detectado em células de LMA com maior expressão pelas células de LPA (Arbuthnot & Wilde, 2006). O FT é o mediador primário de hemostasia normal e patológica, sendo uma glicoproteína é encontrada no interior das células endoteliais vasculares e é exposta de forma ativa na superfície celular quando ocorrem danos à parede do vaso (Stinghen et al., 2009). Além disso, liga-se e ativa os fatores VII e VIIa da cascata de coagulação, sendo assim, o complexo FT ocorre com VIIa ativando os fatores IX e X resultando na geração de trombina que, por sua vez, cliva o fibrinogênio em fibrina (Figura 3) (Falanga, 2017; Zhao et al., 2021). Dessa forma, expressão de FT, que é o principal ativador da coagulação, está elevado em pacientes com LPA, podendo também ser induzido por várias citocinas inflamatórias liberadas pelos promielócitos como a interleucina-1 beta e o fator de necrose tumoral alfa (Tallman et al., 2007).

Figura 3 - Esquema simplificado da interação da célula LPA com o sistema hemostático.



CP: pró-coagulante do câncer. MP: micropartículas. FT: Fator tecidual. Célula LPA: Leucemia Promielocítica Aguda. IL-1b: Interleucina-1 beta. Fonte: Adaptado de Arbuthnot e Wilde (2006).

As MPs são consideradas os principais componentes do sistema hemostático. Essas são pequenas vesículas de membrana que são liberadas por células normais e/ou tumorais após ativação ou apoptose, podendo ser capturadas no trombo em desenvolvimento e levar a geração de trombina por fosfolipídios pró-coagulantes e FT. Assim, a expressão de FT e fatores pró-coagulantes, como fosfatidilserina, possuem efeito pró-trombótica (Gheldof et al., 2014). Zhao et al., (2021), demonstraram em estudo prospectivo com 11 pacientes diagnosticados com CIVD associada a LPA, que as células LPA expressam constitutivamente uma grande quantidade de FT. Além disso, os autores concluem que as MPs liberadas pelos promielócitos leucêmicos, servem como veículo para transferir uma grande quantidade de FT de dentro das células para o plasma, e assim ativar a coagulação (Zhao et al., 2021). Corroborando com o estudo anterior, Ma et al., (2013), relataram que as MPs das células cancerígenas tipicamente expressam, além do FT, a glicoproteína ligante da P-selectina-1, o que leva à geração de trombina e ao início da agregação plaquetária. Sendo assim, com uma certa quantidade de MPs circulantes de FT no sangue pode desencadear a cascata de coagulação e resultar em CIVD. Ainda nesse estudo, é relatado que a maioria das MPs em LPA são derivadas de promielócitos, enquanto que nos pacientes controle saudável, as MPs derivadas de plaquetas estão em maior número (Ma et al., 2013).

A atividade pró-coagulante de FT associada a MP foi demonstrada em cinco pacientes com CIVD. Esses pacientes foram divididos em grupos, de acordo com o tipo de câncer, dentre eles um paciente com LPA. As amostras foram analisadas quanto a atividade pró-coagulante de FT associado a MPs, atividade pró-coagulante de FT associado a células tumorais e antígeno plasma FT. Foi possível observar que nas amostras do paciente com LPA houve aumento de FT de MPs de plasma, porém, houve uma diminuição no momento em que o paciente teve uma melhora significativa da CIVD, assim que o tratamento anticancerígeno foi cessado, sem qualquer outra terapia hemostática. Além disso, os autores relatam que uma grande fração de FT de MPs associado a circulação tenha sido derivada de células tumorais do paciente (Langer et al., 2008). Já, Zhang et al., (2017), avaliou o papel das MPs derivadas de promielócitos leucêmicos e do FT carregado por elas. As células mononucleares de medula óssea extraídas de cinco pacientes com LPA, obtiveram expressão de FT transportado por MPs, levando a atividade pró-coagulante (Zhang et al., 2017). Outro estudo demonstrou em vinte cinco pacientes com LPA, que os níveis de FT e MPs estavam elevados em comparação com adultos saudáveis. Além disso, o nível de FT e MP em 18 pacientes que evoluíram para CIVD também foi maior do que nos adultos saudáveis (Zhou et al., 2012). Importante ressaltar que as MPs são liberadas a partir de promielócitos leucêmicos como evidenciado pela sua expressão do antígeno de superfície celular

CD33 e FT que está fortemente correlacionado com a contagem de leucócitos, levando a pior condição de CIVD em pacientes com LPA e leucocitose (Ikezo, 2014; Tallman et al., 2007).

4. Considerações Finais

Por meio da análise das evidências disponíveis na literatura, conclui-se que a CIVD que ocorre nos pacientes com LPA é decorrente da ativação da hemostasia, principalmente pelas MPs que transportam FT presentes nos promielócitos destes pacientes. Esta condição está ligada ao mau prognóstico dos portadores de LPA. Dessa forma, é fundamental o seu entendimento para o estabelecimento dos protocolos de tratamento eficazes e rápidos para evitar maiores complicações clínicas, a fim de diagnosticar precocemente a doença, visando maior sucesso na terapia e no prognóstico, assegurando qualidade de vida ao paciente.

O presente estudo de revisão abre novas perspectivas para o entendimento da LPA, pois pode contribuir para nortear os profissionais de saúde e pesquisadores, levando ao desenvolvimento de pesquisas que possam elucidar essas doenças. Conclui-se, portanto, que mais estudos são necessários para à compreensão dessa doença.

Referências

- Almeida, S. C. (2015). *Leucemia Promielocítica Aguda: clínica, diagnóstico e abordagem terapêutica*. <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/36531/1/Tese de Mestrado LPA - final.pdf>
- Arbuthnot, C., & Wilde, J. T. (2006). Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Reviews*, 20(6), 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.04.001>
- Breen, K. A., Grimwade, D., & Hunt, B. J. (2012). The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 156(1), 24–36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08922.x>
- Elshazzly, M. E., Hammo, B., & Buhtoiarov, I. N. (2021). A Case of Subacute Brain Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Acute Promyelocytic Leukemia in a Pediatric Patient. *Cureus*, 13(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.14922>
- Falanga, A. (2017). Predicting APL lethal bleeding in the ATRA era. *Blood*, 129(13), 1739–1740. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-763490>
- Gheldof, D., Chatelain, C., Dogné, J.-M., & Mullier, F. (2014). Microparticle-associated tissue factor activity and overt disseminated intravascular coagulation in patients with acute myelocytic leukemia. *Thrombosis Research*, 134(1), 213–214. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.001>
- Gurnari, C., Voso, M. T., Girardi, K., Mastronuzzi, A., & Strocchio, L. (2021). Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Model of Precision Medicine and Chemotherapy-Free Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 642. <https://doi.org/10.3390/ijms22020642>
- Haferlach, T., Kohlmann, A., Schnittger, S., Dugas, M., Hiddemann, W., Kern, W., & Schoch, C. (2005). AML M3 and AML M3 variant each have a distinct gene expression signature but also share patterns different from other genetically defined AML subtypes. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 43(2), 113–127. <https://doi.org/10.1002/gcc.20175>
- Hey, A. C., Azambuja, A. P., Schluga, Y. C., Nunes, E. C., Bendlin, R. M., & Jamur, V. R. (2019). Acute promyelocytic leukemia: evaluation of diagnostic tests from 2000 to 2018 in a public hospital. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 55(6), 580–597. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190052>
- Ikezo, T. (2014). Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *International Journal of Hematology*, 100(1), 27–37. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1463-0>
- Jácomo, R. H., Figueiredo-Pontes, L. L. de, & Rego, E. M. (2008). Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 54(1), 82–89. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000100026>
- Langer, F., Spath, B., Haubold, K., Holstein, K., Marx, G., Wierecky, J., Brümmendorf, T. H., Dierlamm, J., Bokemeyer, C., & Eifrig, B. (2008). Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles in patients with cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Annals of Hematology*, 87(6), 451–457. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0446-3>
- Leal, A. M., Kumeda, C. A., & Velloso, E. D. R. P. (2009). Características genéticas da leucemia promielocítica aguda de novo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(6), 454–462. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000088>
- Levi, M., & Sivapalaratnam, S. (2018). Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Review of Hematology*, 11(8), 663–672. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
- Levi, M., & van der Poll, T. (2014). A Short Contemporary History of Disseminated Intravascular Coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 40(08), 874–880. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395155>

- Liso, V., & Bennett, J. (2003). Morphological and cytochemical characteristics of leukaemic promyelocytes. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 16(3), 349–355. [https://doi.org/10.1016/S1521-6926\(03\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6926(03)00061-6)
- Ma, G., Liu, F., Lv, L., Gao, Y., & Su, Y. (2013). Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Annals of Hematology*, 92(5), 645–652. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1676-6>
- Sagrillo, M. R., Cardoso, S. H., Silva, L. R. J., Graça, C. H. N., Ferreira, E., Hamerschlag, N., Guerra, J. C. C., Bacal, N. S., Andrade, J. A. D., & Borovik, C. L. (2005). Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 27(2), 94–101. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000200008>
- Steffenello-durigon, G. (2014). leucemia promielocítica aguda: avaliação retrospectiva dos casos diagnosticados e tratados pelo serviço de hematologia do hospital universitário da universidade federal de santa catarina entre 2001 e 2013. 1 a 158. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/128944>
- Stinghen, A. E. M., Gonçalves, S. M., Martines, E. G., Nakao, L. S., Riella, M. C., Aita, C. a., & Pecoits-Filho, R. (2009). Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease. *Nephron - Clinical Practice*, 111(2), 117–126. <https://doi.org/10.1159/000191205>
- Tallman, M., Abutalib, S., & Altman, J. (2007). The Double Hazard of Thrombophilia and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 33(4), 330–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-976168>
- Yilmaz, M., Kantarjian, H., & Ravandi, F. (2021). Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*, 11(6), 123. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>
- Zhao, H., Sun, J., Yan, L., Jin, B., Hou, W., Cao, F., Li, H., Zhou, J., & Zhang, Y. (2021). Tissue factor-bearing microparticles are a link between acute promyelocytic leukemia cells and coagulation activation: a human subject study. *Annals of Hematology*, 100(6), 1473–1483. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04533-9>
- Zhang, Y. M., Chen, B., Wu, L. Y., Hou, J. X., & Fu, J. Y. (2017). Role of Microparticles Derived from Acute Promyelocytic Leukemia Cells in Coagulopathy. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 25(3): 693-8. Chinese. 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.011.
- Zhou, L. L., Han, Y., Zhu, Q., Hu, L. P., Zhao, S. X., Zhu, M. Q., Dai, L., Shen, W. H., Chen, L. & Wu, D. P. (2012). Detection of tissue factor-positive microparticles and its clinical significance in the haemostatic disorder. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 20(4): 937-40.