

JOSÉ MURILO DE CARVALHO MARTINS

A HIPOCOAGULABILIDADE SANGUÍNEA
NAS LEUCEMIAS CRÔNICAS



N. Cham.: T 616.15 M343h

Autor: Martins, José Murilo

Título: A hipocoagulabilidade



595934

Ac. 14709

BCS

NSA UNIVERSITÁRIA DO CEARÁ

A HIPOCOAGULABILIDADE
SANGUÍNEA NAS
LEUCEMIAS CRÔNICAS

JOSÉ MURILO DE CARVALHO MARTINS

A HIPOCOAGULABILIDADE SANGUÍNEA NAS LEUCEMIAS CRÔNICAS

(Uma contribuição ao seu estudo)

Tese apresentada ao concurso de Livre-
Docência de Clínica Médica da Faculdade
de Medicina da Universidade do Ceará

4.0
6/6-15
Médica
1959
J. G.

IMPRENSA UNIVERSITÁRIA DO CEARÁ

1959

FC-0000 3341-9

C34136Z

R 595934/97 em 02/05/97

FC	BIBLIOTECA CENTRAL
no. 595934/97	
02 1 05 1 97	

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ	
BIBLIOTECA SETORIAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE	
Reg. n°	918
Data	17-01-84

A MEU PAI

a quem devo o amor ao Ensino

A MINHA MÃE

a quem devo o amor à Humanidade

AGRADECIMENTOS

Um trabalho deste gênero seria dificilmente realizável se não fôra o espírito de cooperação que é dotado o corpo docente do Kansas University Medical Center, a quem devo grandes ensinamentos na minha iniciação em trabalhos de pesquisa. Destaco em primeiro plano o Professor E. Grey Dimond, Chefe do Departamento de Clínica Médica e os Drs. Sloan J. Wilson e William E. Larsen, hematologistas do Hospital. Sinceramente agradeço as oportunidades que me deram e a gentileza de terem cedido os seus laboratórios para a realização do meu plano de trabalho.

Quero ressaltar o elevado sentimento de compreensão de vários médicos, estudantes e técnicos de laboratório, por terem cedido sangue, que serviu de contrôle nas várias provas de coagulação, por mim realizadas.

Iniciei o estudo de laboratório na qualidade de bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas. Sou grato a esta instituição, que tanto admiro pela alta finalidade que possui.

Não poderia deixar de agradecer aos dirigentes da Universidade do Ceará e particularmente à Faculdade de Medicina, por terem permitido que fôsse buscar no estrangeiro os conhecimentos especializados que os grandes centros científicos oferecem.

Cumpre-me destacar a colaboração valiosa de minha querida esposa, pela ajuda e estímulo que me proporcionou, durante a elaboração desta tese.

JOSÉ MURILO DE CARVALHO MARTINS

ADVERTÊNCIA

A presente tese é uma contribuição ao estudo da hipocoagulabilidade sanguínea nas leucemias crônicas. Resume nossa experiência clínica no assunto e relata o resultado dos trabalhos de laboratório que praticamos com o objetivo de tentar elucidar um problema que reconhecemos de alta complexidade. A mitigação dos padecimentos dos leucêmicos foi a esperança que nos animou a levar o trabalho ao fim.

No decorrer da exposição adotamos a nomenclatura proposta pela Comissão Internacional de Padronização da Nomenclatura dos Fatores de Coagulação (Roma, setembro de 1958) (1).

Para melhor orientação do nosso trabalho, admitimos como verdadeira a teoria proposta por Stefanini e Dameshek (2) sobre o mecanismo da coagulação do sangue, que esquematizamos na página seguinte.

A primeira fase do mecanismo da coagulação consiste na formação da tromboplastina. A aglutinação e lise das plaquetas liberam o fator tromboplástico que, reagindo com o fator VIII (fator anti-hemofílico), na presença do fator IX (componente tromboplástico do plasma) (3-4) e possivelmente do fator X (antecedente tromboplástico do plasma) (5-6-7), leva à geração da tromboplastina. Há uma interação da tromboplastina com os fatores V (globulina-Ac), VII (proconvertina) e cálcio que vão transformar a protrombina em trombina; esta transformará o fibrinogênio em fibrina. Até que pequena quantidade de trombina se forme, a reação se processa de ma-

Fator tromboplás-
tico das plaquetas

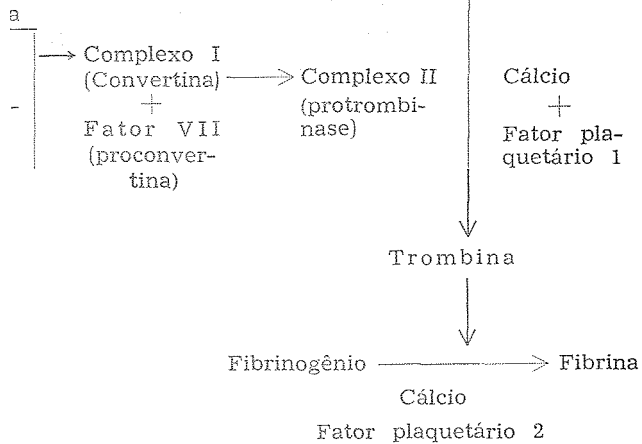
Fator IX (compo-
nente tromboplás-
tico do plasma)

Fator VIII (fator
anti-hemofílico)

Fator X (antece-
dente tromboplás-
tico do plasma)

Tromboplastin

+
Cálcio
Fator V (glo-
bulina-Ac)



neira lenta. Uma vez formada, a trombina ativa o fator V (globulina-Ac) e a fase autocatalítica se inicia com a formação de maior quantidade de trombina e conseqüentemente maior transformação do fibrinogênio em fibrina. Outros fatores têm sido descritos (8-9-10-11-12), porém os seus verdadeiros modos de ação não estão bem definidos.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A leucemia é uma das mais graves doenças de que trata a medicina. Reconhecida como entidade mórbida desde 1845, nos trabalhos de Benett e Virchow (13), em pouco mais de um século sobressaiu entre os problemas hematológicos, devido ao prognóstico fatal de sua evolução. Estatísticas americanas revelam que pelo menos 10.000 pessoas morrem anualmente de leucemia (14). As pesquisas indicam que a incidência da enfermidade está aumentando (14-15-16-17), fato também comprovado por Jamra e Amaral (18), na área de São Paulo.

As hemorragias e a infecção complicam frequentemente as leucemias, sendo muito importante, no cuidado geral dos pacientes, poder evitá-las. Farber e Klein (19) acreditam que a maior sobrevivência dos casos de leucemia aguda em crianças resulta do emprêgo da terapêutica antileucêmica e também do uso dos antibióticos e das novas técnicas de transfusão sanguínea, armas poderosas para o contrôlo das aludidas complicações.

É conhecida a incidência das hemorragias entre os leucêmicos. Virchow (13), em trabalho clássico, já salientava a importância das epistaxes na evolução dos casos clínicos. A casuística de Kirshbaum e Preuss (20) registra hemorragias em 73,3% dos casos agudos e 31,2% dos crônicos. Goldhamer e Barney (21), estudando 72 crianças com leucemia, constataram que a hemorragia foi o primeiro sinal em 55% dos casos. Entre 97 adultos, a incidência atingiu 26%.

As manifestações hemorrágicas (espontâneas ou post-

-traumáticas) são mais freqüentes nos casos de leucemia aguda e nos de leucemia mielocítica crônica e, comumente, são o sinal de alarma que leva o paciente ao médico. Registra a literatura médica (22-23) casos de hemorragia post-operatória grave em doente até então sem diagnóstico de leucemia mielocítica crônica. Martins e cols. (24) verificaram que 69% dos casos de leucemia mielocítica crônica e 14% dos de leucemia linfocítica apresentaram complicação hemorrágica post-operatória, mais grave no primeiro grupo citado.

A despeito do grande número de trabalhos sobre hemorragia e leucemia, continua desconhecida a verdadeira causa daquela temível complicação. Um sem-número de perguntas atormenta os investigadores. Por que sangram tão facilmente os leucêmicos? Qual a causa principal dêste sangramento? Por que há maior número de hemorragias nas leucemias agudas e nas mielocíticas crônicas?

Minot e Buckman (25) foram os primeiros a chamar a atenção para o papel das plaquetas na evolução das leucemias e no desencadeamento de suas manifestações hemorrágicas, demonstrando que nas leucemias mielocíticas crônicas o número de plaquetas podia estar diminuído, aumentado ou normal. Nas leucemias agudas e nas linfocíticas crônicas há, em regra, plaquetopenia.

Imputa-se à plaquetopenia secundária, resultante da invasão de células leucêmicas na medula, a complicação hemorrágica, que ocorre mais freqüentemente quando o número de plaquetas cai a menos de 60.000 por mm³ (26). Outros fatores, todavia, devem estar envolvidos, pois não são raros, em clínica, os casos de plaquetopenia sem hemorragia e hemorragia grave com número normal de plaquetas. Acreditam Aggeller e cols. (27) que, do ponto de vista teórico, um paciente com plaquetopenia teria maior possibilidade de sangrar do que

outro com número normal de plaquetas. O contrário também se observa: trombocitose (28-29-30), comum na leucemia mielocítica crônica e outras doenças mieloproliferativas, acompanhada de perda sanguínea.

Alguns autores (2-28-31) procuraram explicar a falta de correlação entre hemorragia e o número de plaquetas invocando uma deficiência qualitativa das mesmas. O teste de geração da tromboplastina, de emprêgo clínico recente, ajuda a determinar estas deficiências, mas, tem importância limitada, pois um defeito plaquetário não indica, obrigatoriamente, que ocorrerá hemorragia (31).

Seria uma hipótese atraente correlatar a hemorragia e a atividade da serotonina do sôro. Esta se acha diminuída quando há plaquetopenia (32) e em hemopatias, com número variável de plaquetas (28-33). Mas, as hemorragias se podem manifestar apesar de uma atividade normal, ou diminuída, da serotonina (28-32-33) e melhor se correlacionam com a plaquetopenia (33). Perdas sanguíneas anormais em pacientes com trombocitose não devem ser consideradas como deficiência da serotonina nas plaquetas.

Freeman e Bucky (34) observaram a associação frequente de hemorragia e febre em crianças leucêmicas com plaquetopenia. A febre, secundária à infecção, se acompanha de aumento dos polissacarídeos plasmáticos. Em observações anteriores, Freeman (35) já havia constatado que os polissacarídeos bacterianos podiam inibir a coagulação *in vitro*, efeito semelhante ao da heparina, e exagerado em plasma de leucêmicos com plaquetopenia. Freeman e Bucky (34) concluíram, todavia, que as plaquetas e os polissacarídeos plasmáticos eram variáveis independentes, mas, que podiam ter efeito aditivo. Assim, o risco de hemorragia seria maior quando coincidissem o aumento dos polissacarídeos e a plaquetopenia.

Hemorragias severas surgem com freqüência nos períodos de exacerbação da leucemia (14), advindo a necessidade de estudar o desempenho dos leucócitos no processo coagulativo. Fritz e cols. (36) verificaram que a hemorragia intracraniana é freqüente nos pacientes com leucemia aguda, que tiveram uma elevação brusca do número de leucócitos do sangue periférico para níveis superiores a 300.000 por mm³. A hemorragia se deve a uma infiltração de células leucêmicas no cérebro, produzindo uma injúria dos vasos intracranianos. Por outro lado, a descida rápida do número de leucócitos pode ser acompanhada pela pronta cessação de hemorragias prolongadas (24).

Sollier e Dausset (37) encontraram o tempo de protrombina aumentado em um terço de seus pacientes, não atingindo, entretanto, o chamado nível crítico. Esta alteração foi comprovada por outros autores (26-37-38-39-40); mas, nunca as hemorragias dependeram delas. A insuficiência hepática (26) e a avitaminose, secundária à progressão da doença, foram responsabilizadas pelo aumento do tempo de protrombina, porém Samama e Columbani (38) não conseguiram estabelecer relação entre este aumento e uma disfunção hepática.

No complexo protrombínico, o fator V (globulina-Ac) tem sido, freqüentemente, encontrado diminuído (38-40-41).

O fibrinogênio do plasma pode estar normal, elevado (26-31) ou diminuído (42). A ocorrência de fibrinólise tem sido descrita por vários investigadores (2-14-41-43-44) e, em alguns casos, a hemorragia poderia ser explicada por este fenômeno. Pisciotta e Schultz (44) acreditam, todavia, que a fibrinólise seja rara em leucemia, a julgar pela sua ausência em 40 casos estudados. Porém, Lewis e cols. (41) referem 5 casos entre 39 doentes.

Ocasionalmente, a alteração do mecanismo de coagulação do sangue se deve a uma alteração das proteínas

plasmáticas ou disproteinemias (14). Esta alteração pode provocar hemorragias na vigência de plaquetopenia, infiltração da parede vascular pela proteína plasmática anormal ou alteração no processo coagulativo do sangue, envolvendo particularmente a conversão do fibrinogênio em fibrina (2).

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODOS

O material clínico em que se baseia este trabalho procede do Registro de Tumores do Kansas University Medical Center* (onde são obrigatoriamente inscritos todos os portadores de neoplasias matriculados no Hospital) e abrange um período de 10 anos (1949-1958), terminando sua análise em junho de 1959.

Muitos doentes vieram ao Hospital só para o exame e diagnóstico, prosseguindo o tratamento sob os cuidados de médicos particulares. Por isso não se pôde fazer o rastreamento de todos os casos, apesar do desejo de alcançar este objetivo ideal.

Reservamos as pesquisas laboratoriais para aqueles que foram seguidos pelo Departamento de Hematologia, no período de setembro de 1958 a junho de 1959.

O diagnóstico de leucemia crônica foi baseado no exame de esfregaços de sangue da polpa digital e nos mielogramas feitos com material colhido por aspiração da medula esternal ou do osso ilíaco, usando-se a coloração de Wright. Excluimos do presente estudo os casos duvidosos, em que foi difícil diferenciar as formas subagudas e agudas das crônicas. Estudamos, todavia, alguns casos de linfossarcoma atípicos e outros de doenças mieloproliferativas (policitemia vera, mielofibrose), cujos quadros clínicos se apresentavam sob a forma de leucemia mielocítica crônica. No estudo de laboratório resolvemos acrescentar

* *Kansas City, Kansas, E. U. A.*

um caso de linfossarcoma com aumento da globulina gama e um caso de mielose megacariocítica.

Convencionamos estabelecer os seguintes critérios de classificação dos casos, segundo o volume aproximado das perdas sanguíneas verificadas:

- (+) Hemorragia de pequena intensidade (epistaxe ocasional, púrpura, metrorragia);
- (++) Epistaxe de repetição, hematoma post-operatório, hemorragias múltiplas;
- (+++) Enterorragias prolongadas por mais de 24 horas; casos necessitando transfusão sanguínea ou internamento hospitalar;
- (++++) Hemorragias graves resultando em choque oligo-hêmico.

Fizemos as pesquisas hematológicas de acordo com as seguintes técnicas:

- a — Contagens globulares
- b — Hemoglobinometria
- c — Volume globular dos eritrócitos
- d — Contagem de plaquetas
- e — Tempo de coagulação
- f — Tempo de sangria
- g — Tempo de protrombina
- h — Retração do coágulo
- i — Dosagem da heparina
- j — Dosagem do fibrinogênio e determinação quantitativa da fibrinólise
- k — Queda dos eritrócitos
- l — Aderência das plaquetas
- m — Consumo da protrombina
- n — Teste de geração da tromboplastina

Consideramos como normais os valores encontrados no quadro 1.

Q U A D R O 1

VALORES NORMAIS DAS TÉCNICAS UTILIZADAS

TÉCNICA	VALORES NORMAIS
Contagem de eritrócitos	4.500.000 a 5.000.000 por mm ³
Contagem de leucócitos	6.000 a 8.000 por mm ³
Contagem de plaquetas	200.000 a 350.000 por mm ³
Hemoglobinometria	15 gr%
Volume globular dos eritrócitos	40 a 45%
Tempo de coagulação	10 a 20 minutos
Tempo de sangria	
Duke	1 a 3 minutos
Ivy	1/2 a 6 minutos
Tempo de protrombina	100% do normal
Retração do coágulo	Completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	15 a 55 minutos
Dosagem da heparina	160 a 180 gamas
Dosagem do fibrinogênio	230 a 402 mg%
Determinação quantitativa da fibrinólise	Fibrinólise de menos de 75 mg% em 48 horas
Queda dos eritrócitos	0 a 2+ em 24 horas
Plaquetas aderentes	60.000 a 110.000 por mm ³
Índice de aderência	1,0 a 1,4
Consumo de protrombina	Mais de 35 segundos
Teste de geração da tromboplastina	Pelo menos um tempo de coagulação deve ser igual ou menor do que 14 segundos em 6 minutos de incubação da mistura.

A contagem global dos eritrócitos, dos leucócitos e das plaquetas foi feita pelo método direto, no hemocítômetro de Neubauer. Repetimos tôdas as contagens e desprezamos os resultados discrepantes. Determinamos as taxas de hemoglobina pelo método colorimétrico de Grosby e cols. (45), tomando como valor normal 15,0 grs%. Para o volume globular dos eritrócitos, usamos o hematócrito de Wintrobe (16).

Medimos o tempo de coagulação pelo método de Lee-White (46), modificado, que consistia em retirar 3 ml. de sangue da veia antecubital do paciente e distribuí-los em 3 tubos de Kahn previamente numerados e lubrificados com óleo mineral. Em espaço regular de tempo, os tubos eram ligeiramente virados de lado, a partir do tubo 1, até que um coágulo se formasse. Fazíamos idêntica manobra para os tubos 2 e 3, e o tempo de coagulação do 3º. tubo representava o resultado final.

Para o tempo de sangria, usamos, inicialmente, o método de Duke (16) e, posteriormente, o de Ivy (47). Utilizamos o método de Quick (48), modificado, para a determinação do tempo de protrombina. Na prática desta prova, utilizamos uma tromboplastina comercial*. Registramos os resultados em percentagem do normal.

Verificamos o fenômeno de retração do coágulo, colocando 5 ml. de sangue, proveniente da veia antecubital do paciente, em um tubo de ensaio, e incubando-o em banho-maria a 37º C. Examinamos o tubo no fim de 2 horas, e a retração era tida como completa, regular ou incompleta. Prosseguimos a incubação por 24 horas para observar a fibrinólise e fenômeno de queda dos eritrócitos ("red cell fall out") (49). Determinamos em alguns casos o tempo de retração do coágulo em interfase oleosa, de acôrdo com a técnica de Hirschboeck (50). Na realiza-

* *Permaplastin* — W. C. Alban & Co., Inc., Saint Louis, Mo., E. U. A.

ção da prova, utilizamos 3 amostras de sangue, ao invés de 2, como descritas pelo autor. Valores normais variam de 15 a 55 minutos. Este teste pode ser usado para a avaliação da função das plaquetas (51), contanto que o volume globular dos eritrócitos e o tempo de coagulação estejam normais.

Utilizamos uma modificação do método de Allen (52), proposta por Bell (51) para a dosagem da heparina. Para a determinação quantitativa da fibrinólise, utilizamos a técnica descrita por Wilson e cols. (49), fazendo simultaneamente a prova em plasma sem trombina (plasma nativo). Determinamos a quantidade de fibrinogênio por uma adaptação espectrofotométrica do método de Greenberg e Mirolubova (53). Na prova de aderência das plaquetas usamos a técnica de Moolten e Vroman (54). Valores normais para plaquetas aderentes variam de 60.000 a 110.000 por mm^3 e 1,0 a 1,4 para o índice de aderência. Moolten e cols. (55) acreditam que a determinação da aderência das plaquetas é importante como um auxílio no diagnóstico e interpretação das doenças hemorrágicas e trombóticas.

Em vários doentes realizamos a prova do consumo da protrombina, usando a técnica descrita por Stefanini e Dameshek (2). Valores abaixo de 20 segundos indicam deficiência na primeira fase da coagulação (geração da tromboplastina).

Realizamos o teste de geração da tromboplastina de acordo com a técnica descrita por Biggs e Douglas (56), com as modificações propostas por Miale (57). Colocamos os resultados em um gráfico em que a ordenada representava o tempo de coagulação e a abscissa o tempo de incubação do tubo de geração da tromboplastina (tubo GT). Só, ocasionalmente, levamos a incubação além de 6 minutos.

Registramos a maioria dos resultados dos tempos de

Q U A D R O 2

RESULTADO DAS CONTAGENS DE PLAQUETAS NO SANGUE PERIFÉRICO E SUSPENSÃO

DOENTE	Contagem de plaque- tas no sangue peri- férico	Contagem de plaque- tas na suspensão
W. H.	50.000	62.000
C. M.	96.000	330.000
J. B.	70.000	174.000
O. H.	23.000	46.000
C. B.	236.000	635.000
E. G.-I.	77.000	56.000
E. G.-II	19.000	24.000
J. H.	72.000	130.000
L. T.	202.000	738.000
L. W.	170.000	530.000
W. W.-I.	57.000	154.000
H. H.	104.000	98.000
G. J.	83.000	38.000
T. J.	228.000	1.726.000
L. R.	294.000	1.302.000
G. C.	144.000	891.000
H. F.	29.000	8.000
P. P.	105.000	502.000
Cl. M.	140.000	373.000
J. W.	2.242.000	5.000.000

coagulação superiores a 35 segundos de: +35 segundos. Isto se deve ao fato de esta determinação ter que ser repetida cada minuto, e ter o autor que trabalhar sem o auxílio de outro técnico. Em todos os casos fizemos, simultaneamente, o teste num normal. Escolhemos os contrôles entre o pessoal do Hospital, que consistia de médicos, técnicos de laboratório e estudantes de medicina e todos, aparentemente, gozavam saúde. Na figura 1 podemos ob-

TESTE DE GERAÇÃO DA TROMBOPLAS- TINA EM 19 INDIVÍDUOS NORMAIS

LEGENDA

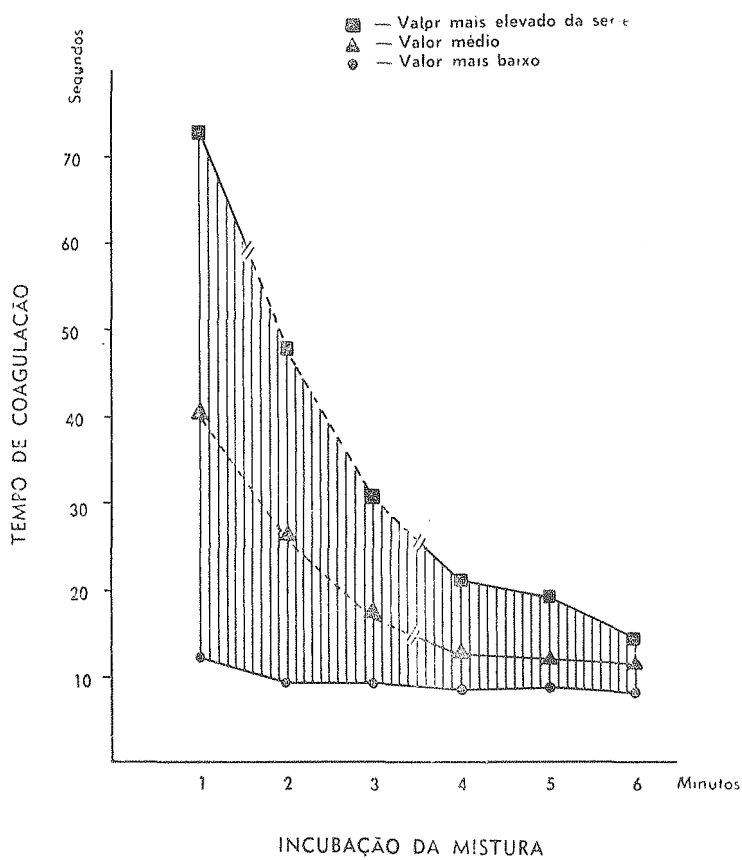


FIGURA 1

servar o resultado dos testes realizados em 19 normais. A linha superior representa os valores mais altos dos tempos de coagulação, a inferior os valores mais baixos e a central, a média. Consideramos o teste normal quando, pelo menos, um tempo de coagulação nos 6 minutos de incubação da mistura é menor ou igual a 14 segundos.

Fizemos uma contagem na suspensão de plaquetas de quase todos os doentes e contrôles. Considera-se a suspensão de plaquetas 3 a 4 vezes mais concentradas do que no sangue periférico (31), fato que não pudemos confirmar. No quadro 2 se vê que não há relação direta entre a concentração de plaquetas no sangue periférico e na suspensão. É preciso, pois, contar as plaquetas quando se quer avaliar a função das mesmas.

Consideramos defeito quantitativo de plaquetas, quando conseguimos corrigir a anormalidade do teste por intermédio do aumento de sua concentração para valores normais, e defeito qualitativo, quando o teste é normal somente com concentração elevada de plaquetas.

CAPÍTULO III

ESTUDO CLÍNICO

O diagnóstico de leucemia mielocítica crônica foi confirmado em 94 doentes. A incidência foi praticamente a mesma entre os sexos e maior entre os 40 e 69 anos (64% dos casos). O paciente mais jovem tinha 13 anos e o mais velho 81 anos (figura 2 e quadro 3).

O diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi feito em 173 doentes, dois terços dos quais eram do sexo masculino, com maior incidência entre os 50 e 79 anos (83% dos casos). O paciente mais jovem tinha 39 anos e o mais velho 84 anos. (figura 2).

Dos 267 doentes com leucemia crônica, 139 (52%) tiveram manifestações hemorrágicas.

Dos 94 portadores de leucemia mielocítica crônica, 67 (71%) tiveram pelo menos uma hemorragia no decurso da doença. Além das manifestações hemorrágicas atribuídas à leucemia, alguns doentes perderam sangue em consequência de doenças intercorrentes, v. g. calculose renal com hematúria.

Dos 27 que não tiveram hemorragia, 16 foram internados somente para diagnóstico, perdemos o contacto com 4, 5 continuaram em observação e 2 faleceram. Um dos pacientes, com 16 anos de evolução da doença, jamais apresentou hemorragia, fato excepcional em nossa experiência.

Dos 173 portadores de leucemia linfocítica crônica, 72 (42%) apresentaram complicações hemorrágicas. Em 12 casos a hemorragia foi complicação de doença intercorrente e em alguns deles a hemorragia secundária foi o sinal predominante (quadro 4).

Q U A D R O 3

CASUÍSTICA GERAL

	LMC	LLC	TOTAL
Número total de casos	94	173	267
homens	46 (49%)	114 (65%)	160 (60%)
mulheres	48 (51%)	59 (35%)	107 (40%)
Idade (maior incidência)	40 aos 69 anos (64%)	50 aos 79 anos (83%)	
Casos com hemorragia	67 (71%)	72 (42%)	139 (52%)
Casos sem hemorragia	27 (29%)	101 (58%)	128 (48%)
perdemos o rastreio	20 (22%)	67 (38%)	87 (33%)
internados somente			
para diagnóstico	16 (17%)	45 (26%)	61 (23%)
continuam em ob-			
servação	5 (5%)	30 (17%)	35 (13%)
faleceram	2 (2%)	4 (3%)	6 (2%)

LMC — leucemia mielocítica crônica

LLC — leucemia linfocítica crônica

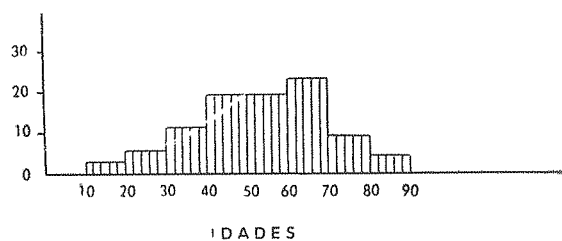
Q U A D R O 4

HEMORRAGIA SECUNDÁRIA A ENFERMIDADES INTERCORRENTES A LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

T I P O	C A U S A	Nº DE CASOS
Hematúria	Hipertrofia nodular da pró-	
	tata	4
	Litíase renal	1
Gastro-enteror-	Câncer do reto	2
	Úlcera péptica	1
	Pólipo do estômago	1
Escarros	Infarto pulmonar	1
	Pneumonia	1
Arterial	Deiscência de sutura	1

Total — 12 CASOS

DISTRIBUIÇÃO DE IDADE EM 94 DOENTES COM LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA



DISTRIBUIÇÃO DE IDADE EM 173 DOENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

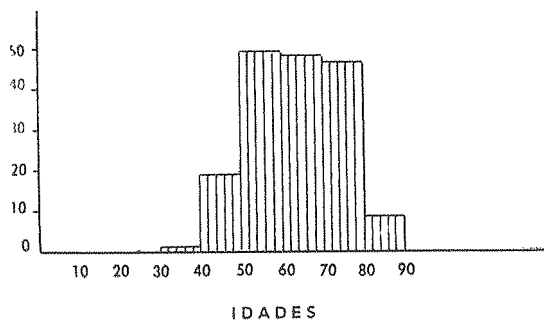


FIGURA 2

Q U A D R O 5

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA — TIPOS DE HEMORRAGIA (total de casos: 67)

T I P O	Nº DE CASOS	% DO TOTAL
Subcutânea	40	59%
Epistaxe	26	38%
Gastro-enterorragia	16	23%
Sistema nervoso	11	16%
no fundo de olho	5	7%
acidente vascular cerebral	6	9%
Após cirurgia	4	6%
Hematúria	9	13%
Após extração dentária	8	12%
Gengivorragia	7	10%
Após punção medular	4	6%
Após trauma	4	6%
Escarros hemoptóicos	2	3%
Hipermenorréia	2	3%

No grupo de 101 doentes (58%) não hemorrágicos, houve interrupção do rastreio em 67 pacientes, 45 dos quais vieram ao hospital apenas uma vez, para utilizar os seus recursos diagnósticos. Os 34 restantes foram acompanhados por tempo variável de meses até 10 anos (a maioria num período de 1 a 5 anos). Trinta dêsses doentes ainda sobreviviam na época em que analisamos seus prontuários e 4 faleceram.

Nos quadros 5 e 6 estão assinalados os tipos de hemorragia, distribuídos pelas diferentes regiões do corpo. As hemorragias subcutâneas, as epistaxes e as gastro-enterorragias foram as mais freqüentes e sua incidência foi praticamente a mesma nos 2 grupos de leucemia crônica. A hipermenorréia, tão freqüente nas leucemias agudas, encontramos somente em 3 casos: 2 de leucemia mio-

Q U A D R O 6

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA — TIPOS DE HEMORRAGIA (total de casos: 72)

T I P O	Nº DE CASOS	% DO TOTAL
Subcutânea	38	52%
Epistaxe	16	22%
Gastro-enterorragia	15	20%
Escarros hemoptóicos	10	14%
Hematúria	9	12%
Gengivorragia	5	7%
Após cirurgia	5	7%
Úlcera de lábio	2	3%
Hipermenorréia	1	1.4%
Arterial	1	1.4%
Laceração	1	1.4%
Hemorragia cerebral	1	1.4%

Q U A D R O 7

CICLO MENSTRUAL NAS LEUCEMIAS CRÔNICAS

	LMC	LLC
Normais	7 (15%)	5 (8%)
Hipermenorréia	2 (4%)	1 (2%)
Menopausa	22 (45%)	32 (55%)
Amenorréia após radioterapia do baço	4 (8%)	1 (2%)
Histerectomia	6 (13%)	11 (19%)
Sem referência à menstruação	7 (15%)	9 (14%)
pacientes com mais de 50 anos	4 (8%)	9 (14%)
T O T A L	48 (100%)	59 (100%)

LMC=leucemia mielocítica crônica

LLC =leucemia linfocítica crônica

cítica crônica e um de leucemia linfocítica crônica (quadro 7).

No grupo dos pacientes com leucemia mielocítica crônica houve 192 hospitalizações, sendo 19 (10%) por hemorragia. Nos portadores de leucemia linfocítica crônica, as cifras atingiram 290 e 23 (8%), respectivamente.

Por ocasião da matrícula do doente no hospital, fizemos a contagem de plaquetas em 89 doentes de leucemia mielocítica crônica, com os seguintes resultados: normal 23 (27%); aumentada 34 (38%); diminuída 32 (35%), (quadro 8). Não houve relação entre as manifestações hemorrágicas verificadas nestes pacientes e o número de plaquetas presentes na circulação.

Q U A D R O 8

PRIMEIRA CONTAGEM DE PLAQUETAS REALIZADA NO HOSPITAL

CONTAGEM DE PLAQUETAS	LMC	LLC
Normal	23	45
Aumentada	34	0
Diminuída	32	114

LMC = leucemia mielocítica crônica

LLC = leucemia linfocítica crônica

Nos 67 doentes hemorrágicos procuramos correlacionar o número de plaquetas com a intensidade da hemorragia, fazendo contagens no momento em que elas eram mais abundantes. O resultado foi o seguinte em 61 casos: normal 13 (21%); aumentada 18 (30%); diminuída 30 (49%). Em 6 casos a investigação foi prejudicada por vários motivos.

Em 24 doentes (39%) a perda sanguínea foi grave (3+ e 4+), com plaquetopenia em 18 casos. Esta diminui-

ção das plaquetas foi além de 60.000 por mm³, em 13 pacientes. Em 5 casos a contagem estava acima do normal e a hemorragia se seguiu, em 4 dêles, a uma intervenção cirúrgica. O quinto doente teve enterorragia. Sòmente num paciente houve hemorragia 3+, com número normal de plaquetas (complicação de uma punção esternal) (figura 3 e quadro 9).

Q U A D R O 9

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA — ESTUDO DOS CASOS QUE TIVERAM HEMORRAGIA

Número total de casos	94
Número de casos com hemorragia	67
Número de casos que tiveram uma contagem de plaquetas quando a hemorragia estava mais abundante	61
com plaquetopenia	30
com plaquetopenia inferior a 60.000	17
com um número de plaquetas normal	13
com trombocitose	18
Número de casos com hemorragia grave	24
com plaquetopenia	18
com plaquetopenia inferior a 60.000	13
com um número de plaquetas normal	1
com trombocitose	5

Em 64 casos fizemos leucometria, não havendo correlação demonstrável entre o número de leucócitos e hemorragia, pois esta se verificou com qualquer nível leucocitário. Em 12 doentes, com taxas superiores a 300.000 leucócitos por mm³, 7 (58%) tiveram hemorragias classificadas entre 3+ e 4+. Cinco tiveram cifras elevadíssimas (450.000 por mm³), dos quais 4 faleceram em consequência de hemorragia. Todos estavam na fase blástica da doença, com nível de plaquetas variando de 35.000 a 152.000 por mm³ (figura 4). Dois doentes tiveram hemor-

ragia severa em consequência de pequena cirurgia, a qual cessou após radioterapia do baço com diminuição brusca dos leucócitos.

Dos 27 que nunca tiveram hemorragia, 11 pacientes (40%) tiveram plaquetopenia, chegando abaixo de 60.000 em 4 casos (14%). Treze enfermos (48%) tiveram aumento de plaquetas, sendo que 930.000 por mm³ foi a cifra mais alta registrada neste grupo. Somente 3 doentes (11%) apresentaram leucocitose superior a 300.000.

Em 22 (23%) dos portadores de leucemia mielocítica crônica, aqui estudados, houve evolução para forma aguda e, com exceção de um caso, os demais tiveram hemorragias, classificadas de grave (3+ e 4+) em 11 casos. Nestes, o número de plaquetas variou entre 35.000 e 152.000 por mm³. Seis faleceram em consequência de acidente vascular cerebral, comprovado clinicamente e em necropsia. De 4 doentes com leucocitose superior a 490.000, 3 apresentaram hemorragia intracerebral e 1, hemorragia subdural. Em 2 pacientes houve elevação brusca do número de leucócitos, dias antes do acidente cerebral. Registramos, também, 2 casos de hemorragia subaracnóide com leucocitose inferior a 110.000, 40.000 e 10.000 plaquetas, respectivamente (quadro 10).

Q U A D R O 1 0

ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

	Nº de casos	Nº de leu- cócitos	Nº de pla- quetas
Hemorragia subaracnóide	2	107.000 88.000	40.000 10.000
Hemorragia subdural	1	493.000	40.000
Hemorragia intracerebral	3	492.000 622.000 590.000	152.000 35.000 64.000

No grupo com leucemia linfocítica crônica fizemos a contagem das plaquetas, por ocasião da primeira consulta, em 159 doentes, com o seguinte resultado: normal 45 (28%); aumentado 0; diminuído 114 (72%) (quadro 8). Em 20 casos, a plaquetopenia era inferior a 60.000.

Excetuando os casos de hemorragia secundária a uma doença intercorrente, fizemos a contagem de plaquetas em 59 doentes, quando mais abundante era a hemorragia e somente 8 (13%) apresentavam número normal de plaquetas.

Dos 7 (12%) casos de hemorragia grave, 5 eram plaquetopênicos, sendo que em 4 a contagem de plaquetas era inferior a 60.000 por mm³ (figura 3 e quadro 11).

A leucometria foi realizada em 58 pacientes, na ocasião em que o quadro hemorrágico era mais intenso. O número de leucócitos variou de 700 a 1.148.000. Sòmen-

Q U A D R O 11

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA — ESTUDO DOS CASOS QUE TIVERAM HEMORRAGIA

Número total de casos	173
Número de casos com hemorragia	72
Número de casos com hemorragia secundária à uma enfermidade intercorrente à leucemia	12
Número de casos que tiveram a contagem de plaquetas quando a hemorragia estava mais abundante	59
com plaquetopenia	51
com plaquetopenia inferior a 60.000	27
com um número de plaquetas normal	8
com trombocitose	0
Número de casos com hemorragia grave	7
com plaquetopenia	5
com plaquetopenia inferior a 60.000	4
com um número de plaquetas normal	2
com trombocitose	0

te 6 pacientes tiveram leucocitose superior a 300.000, sendo que 5 tiveram hemorragia mínima (1+). Em 7 outros a hemorragia foi mais grave (3+ e 4+), com leucometria inferior a 35.000 por mm³ em 5 doentes; nos demais, as contagens de leucócitos deram como resultado 192.000 e 616.000 por mm³ (figura 4).

Dos pacientes sem história de hemorragia, 18 tiveram plaquetopenia inferior a 60.000 por mm³. Somente 1 teve leucocitose superior a 300.000.

Nenhum caso teve evolução aguda da doença. Uma paciente faleceu, em residência, de acidente vascular cerebral, sendo que a necropsia não foi realizada.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS DOS ESTUDOS DE LABORATÓRIO

Estudamos 13 doentes com leucemia linfocítica crônica, 8 com leucemia mielocítica crônica, 1 com linfossarcoma e 1 com mielose megacariocítica (23 doentes).

Dez pacientes (43%) apresentaram manifestações hemorrágicas de intensidade e duração variáveis. O caso mais grave (H.F.) era de uma portadora de leucemia mielocítica crônica, com plaquetopenia, que apresentou gastro-enterorragia durante 22 dias e tomou 32 transfusões sanguíneas (16 litros). Os doentes C.B. e G.C. se submeteram a uma prostatectomia transuretral, sem complicações hemorrágicas. O mesmo se passou com o doente W.W., que sofreu uma ressecção abdomino-perineal do reto, por adenocarcinoma, e a paciente T.J. que se submeteu a uma hemorroidectomia.

Nos quadros 12 e 13 estão registradas as provas hematológicas seguintes: contagem de plaquetas, tempo de coagulação, tempo de sangria, tempo de protrombina, retração do coágulo, tempo de retração do coágulo em óleo, dosagens da heparina e do fibrinogênio.

O número de plaquetas variou de 5.000 a 2.242.000 por mm³. As perdas sanguíneas verificaram-se independentemente do número das mesmas. Dois casos apresentaram hemorragias com as contagens de plaquetas normais. Ambos tiveram melena e o diagnóstico de úlcera duodenal foi comprovado em 1 doente e suspeitado no outro. Observamos uma plaquetopenia inferior a 60.000 em 50% dos casos que tiveram hemorragia.

Determinamos o tempo de coagulação em 21 doentes.

QUADRO 12

<i>Doente</i>	<i>Diagnós- tico</i>	<i>Contagem de pla- quetas</i>	<i>Tempo de coagulação</i>	<i>Tempo de sangria</i>
W. H.	LLC	130.000	12'	—
		50.000		
C. M.	LLC	137.000	21'	12'30" (Ivy)
		96.000		
C. G.	LLC	264.000	12'	2'
G. M.	LLC	72.000	—	—
J. B.	LLC	112.000	21'	1'
		27.000		7' (Ivy)
O. H.	LLC	104.000	26'	+ 15' (Ivy)
		23.000		
C. B.	LLC	236.000	10'30"	1'
E. G.	LLC	77.000	20'	Hematoma (Ivy)
		19.000	9'30"	
J. H.	LLC	72.000	20'	1'10"
L. T.	LLC	219.000	30'	1'
L. W.	LLC	170.000	23'	3'30" (Ivy)
W. W.	LLC	57.000	21'	7'30" (Ivy)
H. H.	LLC	104.000	17'	2'30" (Ivy)
G. J.	LS	83.000	57'	1'10"
Ev. G.	LMC	284.000	—	—
C. H.	LMC	5.000	17'	12' (Ivy)
T. J.	LMC	228.000	10'	1'10"
		1.160.000		3'30" (Ivy)
L. R.	LMC	294.000	22'	5' (Ivy)
G. C.	LMC	144.000	27'	5'30" (Ivy)
H. F.	LMC	29.000	12'	+ 15' (Ivy)
P. P.	LMC	220.000	16'	3' (Ivy)
Cl. M.	LMC	140.000	13'30"	5' (Ivy)
J. W.	MM	2.242.000	10'30"	4'
				5' (Ivy)

LMC=leucemia mielocítica crônica

LLC =leucemia linfocítica crônica

LS =linfossarcoma

Q U A D R O 1 2 (continuação)

<i>Tempo de protrombina</i>	<i>Retração do coágulo</i>	<i>Tempo de retração do coágulo em óleo</i>	<i>História de hemorragia</i>
—	Completa	+ 3 horas	—
87 %	Regular	+ 2 horas	—
100 %	Completa	30'	—
—	Completa	—	+
100 %	Completa	50'	—
100 %	Completa	—	+
75 %	Completa	17'	—
100 %	Regular	33'	+
100 %	Regular	+ 3 horas	—
100 %	Completa	34'	++
91 %	Completa	38'	—
78 %	Completa	+ 2 horas	+
100 %	Regular	—	—
82 %	Incompleta	37'	+
—	Incompleta	—	—
78 %	Completa	32'	+
82 %	Completa	20'	+++
60 %	Completa	27'	—
91 %	Completa	34'	—
87 %	—	+ 4 horas	++++
91 %	Completa	25'	—
100 %	Completa	+ 2 horas	++
69 %	Completa	—	—

MM = mielose megacariocítica

Os sinais ' e " são medidas angulares, porém, por questão de espaço, fizemos uso deles para significar respectivamente minutos e segundos (medidas de tempo).

tes, estando aumentado em 9. Duas pacientes com hemorragia gastrointestinal grave tiveram os tempos de coagulação normais. O maior tempo de coagulação registrado foi de 57 minutos (G.J.). Esta paciente tinha linfossarcoma com grande aumento da globulina gama. A média dos tempos de coagulação dos pacientes com leucemia linfocítica crônica sem hemorragia foi 17 minutos, e dos casos que tiveram hemorragia 24 minutos. Entre os pacientes com leucemia mielocítica crônica a média foi 19 minutos e 30 segundos, para os que nunca tiveram manifestações hemorrágicas, e 13 minutos para os que tiveram.

Realizamos o tempo de sangria 23 vezes, em um total de 20 casos. Usamos o método de Duke 8 vezes e o de Ivy, 15. Com exceção do caso 23, todos os resultados obtidos pela técnica de Duke foram normais. Sete pacientes tiveram o tempo de sangria anormal, de acordo com a técnica de Ivy. Todos tinham plaquetopenia e 2 casos não tinham história de hemorragia.

O tempo de protrombina variou de 60 a 100% do normal, com valores ligeiramente mais baixos entre os pacientes com leucemia mielocítica crônica.

A retração do coágulo foi normal em 6 casos de leucemia mielocítica e anormal, em 1. Quatro pacientes com leucemia linfocítica tiveram a retração do coágulo anormal.

Determinamos o tempo de retração do coágulo em óleo em 18 pacientes, sendo considerado anormal em 6. Nêles havia plaquetopenia. Não houve correlação entre os resultados obtidos pelas duas técnicas utilizadas para o estudo da retração do coágulo.

Dosamos a heparina em 7 casos com leucemia linfocítica crônica; em 3 com leucemia mielocítica e em 1 com linfossarcoma. Em todos os casos a prova foi normal.

Realizamos a dosagem do fibrinogênio em 9 pacien-

QUADRO 13

Doente	Diagnóstico	Dosagem da hepa- rina	FIBRINOGENIO		
			0 horas	24 horas	48 horas
W. H.	LLC	180	318	N=240 T=250	N=207 T=230
C. M.	LLC	—	285	N=295 T=295	N=256 T=295
C. G.	LLC	160	266	N=266 T=250	N=160 T=176
G. M.	LLC	—	305	N=210 T=295	N=lise T=lise
J. B.	LLC	180	256	N=266 T=276	N=258 T=263
O. H.	LLC	—	332	N=335 T=332	N=334 T=325
C. B.	LLC	180	305	N=270	N=168
E. G.	LLC	180	—	—	—
J. H.	LLC	180	201	N=182	N=178
L. T.	LLC	180	422	N=372	—
G. J.	LS	180	—	—	—
Ev. G.	LMC	—	348	—	N=288 T=342
C. H.	LMC	140	426	N=422 T=422	N=392 T=383
T. J.	LMC	160	422	N=385 T=435	N=357 T=305
L. R.	LMC	180	—	—	—

LMC=leucemia mielocítica crônica

LLC=leucemia linfocítica crônica

N=plasma sem trombina

T=plasma com trombina

tes com leucemia linfocítica crônica e em 3 com mielocítica. Entre os primeiros, variou de 201 mg% a 422 mg%, sendo 299 mg% a média; nos outros, a média foi de 398 mg% e variou de 348 mg% a 422 mg%. Podemos observar o resultado da determinação quantitativa da fibrinólise no quadro 14. Verificamos fibrinólise de mais de 75 mg% em 48 horas em 4 casos, sendo que em um a lise do coágulo foi completa.

Estudamos o fenômeno de queda dos eritrócitos em 21 dos 23 casos. O fenômeno foi normal (0 — 2+) em todos, com exceção do caso 15 (Ev.G.), que teve 4+. Um pequeno coágulo estava, todavia, presente no tubo de ensaio. A medida da fibrinólise neste caso revelou uma lise de fibrina em 48 horas, de 60 mg% no plasma nativo e de 6 mg% no plasma que continha trombina. Infelizmente não pudemos repetir estas provas neste enfermo.

A prova de aderência das plaquetas foi realizada 20 vezes, em 19 pacientes, sendo que 6 tinham leucemia mielocítica, 11 linfocítica, 1 linfossarcoma e 1 mielose megacariocítica (quadro 15). Cinco doentes tiveram o número de plaquetas aderentes e o índice de aderência normais. Entre eles, somente um caso (L.T.) teve perda sanguínea (melena), com história de úlcera péptica e com deformidade do bulbo duodenal, demonstrada ao exame roentgenológico. Em 10 enfermos, o número de plaquetas aderentes estava diminuído e todos tinham plaquetopenia inferior a 100.000 por mm³. Houve hemorragia em 6 casos (60%), dos quais 4 tinham o índice de aderência inferior a 1. Entre os que não tiveram hemorragia, 2 apresentaram uma aderência elevada (J.B. e W.H.), 1 normal e 1 diminuída. As plaquetas aderentes foram encontradas aumentadas 5 vezes em um total de 4 casos. Três deles tinham leucemia mielocítica. Verificamos perda sanguínea em 2 enfermos e nêles o índice de aderência das plaquetas estava normal. Observamos o mais alto índice de ade-

Q U A D R O 14

DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA FIBRINÓLISE
(Fibrinólise expressa em mg% de fibrina lisada em 48 horas)

		Plasma nativo (11 casos)	Plasma com trombina (9 casos)
0-75 mg%	—	7 casos	5 casos
+ 75 mg%	—	3 casos	3 casos
Lise total	—	1 caso	1 caso

Q U A D R O 15

RESULTADO DA PROVA DE ADERÊNCIA DAS PLAQUETAS

<i>Doente</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Plaquetas aderentes</i>	<i>Índice de aderência</i>	<i>História de hemorragia</i>
C. H.	LMC	0	0,43	+
H. F.	LMC	6.400	0,81	++++
O. H.	LLC	8.100	0,91	+
J. H.	LLC	15.000	0,95	—
E. G.	LLC	20.000	1,17	+
J. B.	LLC	24.000	1,9	—
G. J.	LS	29.400	0,93	+
W. W.	LLC	30.000	1,10	+
W. H.	LLC	44.600	1,87	—
C. M.	LLC	58.400	1,24	—
C. G.	LLC	63.000	1,04	—
C. B.	LLC	71.000	1,10	—
P. P.	LMC	76.000	1,03	—
L. W.	LLC	88.000	1,42	—
L. T.	LLC	90.000	1,12	++
G. C.	LMC	156.000	1,3	—
T. J.	LMC	228.000	1,25	+++
		1.098.000	12,0	—
L. R.	LMC	251.000	1,62	—
J. W.	MM	840.000	1,19	++

LMC=leucemia mielocítica crônica

LLC=leucemia linfocítica crônica

LS =linfossarcoma

MM =mielose megacariocítica

rência das plaquetas na paciente T.J., a qual não apresentava manifestações hemorrágicas ou trombóticas na ocasião em que a prova foi realizada.

Determinamos o consumo de protrombina em 12 doentes, sendo que, em 4, estava abaixo de 20 segundos, sugerindo um defeito na formação da tromboplastina.

Realizamos o teste de geração da tromboplastina 22 vezes, em 20 doentes; 12 tinham leucemia linfocítica, 6 mielocítica, 1 linfossarcoma e 1 mielose megacariocítica. Entre os pacientes com leucemia linfocítica crônica, 9 apresentaram um teste normal, dos quais 3 tiveram história de hemorragia. Entre estes, um enfêrmo (L.T.) teve história de hemorragia gastrointestinal, outro (O.H.) teve uma púrpura discreta e o último (W.W.) teve hemorragia intestinal secundária a um câncer do reto. O teste foi anormal nos 3 casos restantes de leucemia linfocítica, dos quais somente um teve história de hemorragia. Havia defeito quantitativo das plaquetas em todos os casos. O doente W.H. exemplifica êste distúrbio plaquetário (figura 5). Podemos notar que êste paciente teve uma geração da tromboplastina fraca com um número baixo de plaquetas, porém, quando estas foram concentradas para o valor de 248.000 por mm³ a geração da tromboplastina tornou-se normal. Substituindo as plaquetas do paciente pelas do contrôle, houve uma normalização do teste; inversamente, a geração da tromboplastina foi fraca quando as plaquetas do contrôle foram substituídas pelas do paciente. Êstes dados falam a favor de um defeito quantitativo das plaquetas do paciente, uma vez que o teste foi corrigido quando estas foram concentradas. Miale e cols. (58-59) estudando 50 indivíduos normais, observaram que a geração da tromboplastina era máxima, quando a concentração na suspensão de plaquetas atingia ou superava 250.000 por mm³.

Realizamos o teste de geração da tromboplastina em

W. H., 69 ANOS, MASCULINO
DIAGNÓSTICO L. L. C.

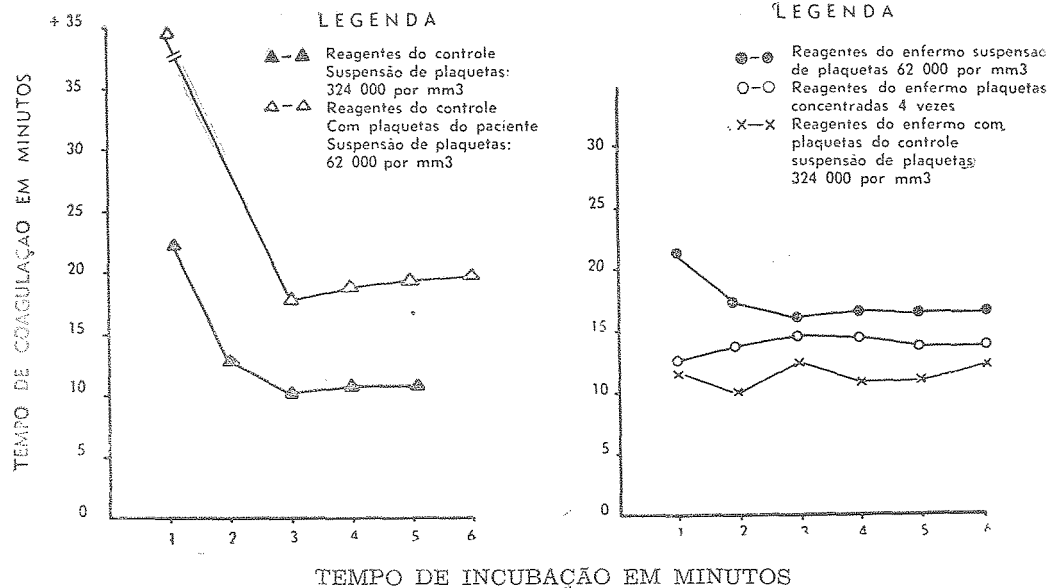


FIGURA 5

Exemplo de um defeito quantitativo das plaquetas.
LLC=leucemia linfocítica crônica

L. R., 67 ANOS, MASCULINO
DIAGNÓSTICO L. M. C.

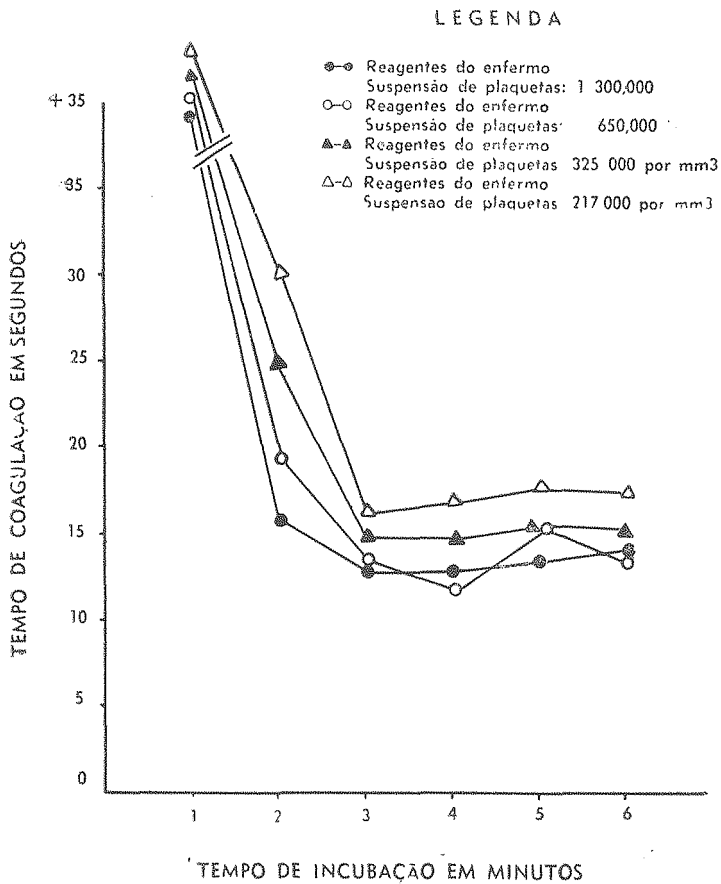


FIGURA 6

Exemplo de um defeito qualitativo das plaquetas.
LMC = leucemia mielocítica crônica.

QUADRO 16

RESULTADOS DOS TESTES DE GERAÇÃO DA TROMBOPLASTINA

Doente	Diagnóstico	Defeito plaque- tário	Fator acele- rador	História de hemorragia
W. H.	LLC	Quantitativo		—
C. M.	LLC	Não apresentava	+	—
C. G.	LLC	Não apresentava		—
J. B.	LLC	Quantitativo		—
O. H.	LLC	Não apresentava	+	+
C. B.	LLC	Não apresentava		—
E. G. — I	LLC	Quantitativo		+
II		Quantitativo	+	+
J. H.	LLC	Não apresentava		—
L. W.	LLC	Não apresentava		++
L. T.	LLC	Não apresentava		—
W. W. — I	LLC	Não apresentava	+	+
II		Não apresentava		+
H. H.	LLC	Não apresentava		—
G. J.	LS	Quantitativo		+
T. J.	LMC	Qualitativo		+++
L. R.	LMC	Qualitativo	+	—
G. C.	LMC	Qualitativo		—
H. F.	LMC	Quantitativo	+	+++
P. P.	LMC	Não apresentava	+	—
Cl. M.	LMC	Não apresentava		—
J. W.	MM	Qualitativo		++

LLC — leucemia linfocítica crônica

LMC — leucemia mielocítica crônica

LS — linfossarcoma

MM — mielose megacariocítica

6 doentes com leucemia mielocítica crônica; o teste foi normal em 2 casos, em 1 revelou um defeito quantitativo e em 3, um defeito qualitativo das plaquetas. Neste grupo, somente duas pacientes (T.J. e H.F.) tiveram história de hemorragia, ambas do tubo gastrointestinal. Um defeito qualitativo das plaquetas foi demonstrado em um caso (T.J.) e quantitativo no outro (H.F.). O paciente L.R. exemplifica um defeito qualitativo das plaquetas (figura 6). Uma concentração elevada na suspensão de plaquetas produziu uma geração da tromboplastina normal. Diluições sucessivas das plaquetas produziram gerações anormais com concentrações inferiores a 325.000 por mm³.

Um defeito qualitativo das plaquetas pôde também ser observado na paciente J.W., portadora de mielose megacariocítica. Tinha uma trombocitose acentuada e a concentração na suspensão de plaquetas estava em torno de 5.000.000. O teste foi normal com este número de plaquetas. Todavia, diluições sucessivas das mesmas levaram a uma geração anormal. Spaet e cols. (29) verificaram que as concentrações elevadas de plaquetas produzem um efeito inibidor da atividade tromboplástica. Estas observações não foram, entretanto, confirmadas por outros autores (28-59). Usando um sistema diluído com o plasma-alumina na concentração de 1/20 e o sêro de 1/40, Miale e cols. (55) verificaram a presença do efeito inibidor da geração da tromboplastina com concentrações de plaquetas muito elevadas. Concentrações entre 50.000 e 1.000.000 davam, todavia, uma atividade tromboplástica normal. Usando o sistema diluído na nossa paciente, verificamos também o efeito inibidor das altas concentrações. A diluição das plaquetas melhorou a geração da tromboplastina, porém a normalização nunca foi obtida.

Um defeito quantitativo das plaquetas foi demonstrado na paciente G.J.. Era portadora de linfossarcoma e ti-

TESTE DE GERAÇÃO DA TROMBOPLASTINA O. H., 50 ANOS MASCULINO

DIAG — L. L. C.

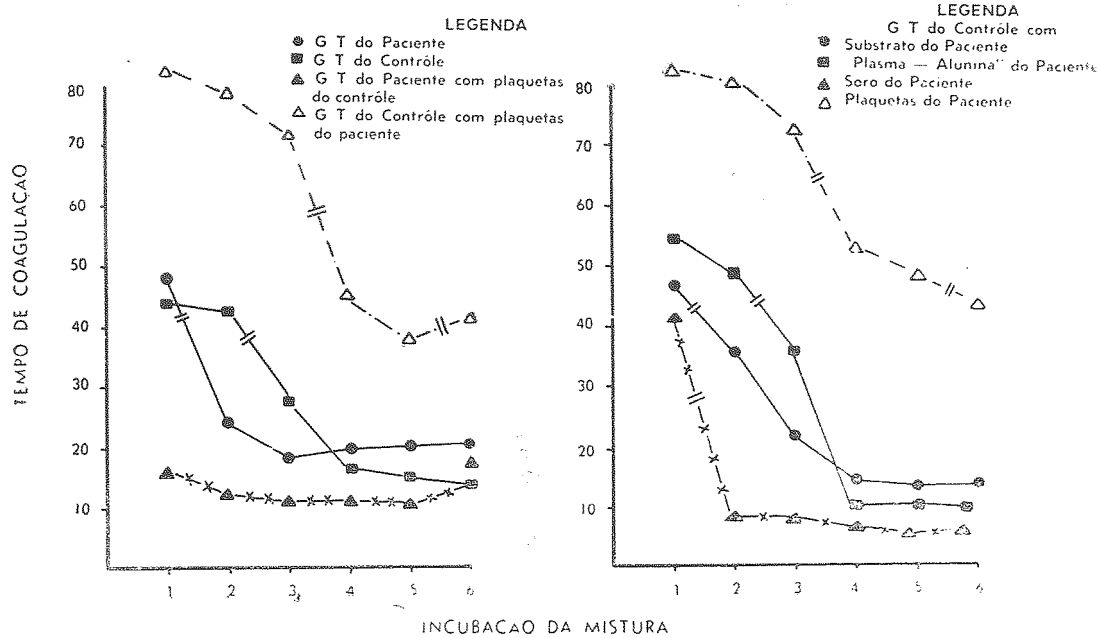


FIGURA 7

Demonstração da ação aceleradora do soro do paciente. LLC=leucemia linfocítica crônica. GT=geração da tromboplastina

nha a medula óssea infiltrada com linfócitos maduros. Apresentava também um aumento acentuado da globulina gama, o que tem sido descrito ocasionalmente em linfomas malignos (60).

Os doentes L.R., O.H., W.W., C.M. e P.P. e seus respectivos contrôles tiveram suas gerações da tromboplastina normais, quando todos os seus reagentes foram usados. Quando nos sistemas dos contrôles, as plaquetas foram substituídas pelas dos pacientes, notamos que as tromboplastinas foram geradas de maneira anormal ou mais lenta do que as dos contrôles. Assim, uma mesma suspensão de plaquetas de um enfêrmo pode dar um teste normal ou anormal, na dependência de os demais reagentes pertencerem ao próprio paciente ou ao contrôle. Em 7 casos (C.M., O.H., E.G., W.W., H.F., P.P. e Cl.M.) notamos um fenômeno inverso ao do acima citado. Quando as plaquetas dos contrôles foram adicionadas aos sistemas dos pacientes, em substituição de suas plaquetas, observamos que as tromboplastinas foram geradas de um modo rápido. Além do mais, os tempos de coagulação dêsses sistemas foram os mais baixos de todos os sistemas estudados, com algumas exceções, como veremos abaixo.

Em 4 pacientes (O.H., W.W., P.P. e Cl.M.), fizemos uma investigação com o propósito de averiguar qual dos reagentes era o responsável pela aceleração da geração da tromboplastina. Substituindo sucessivamente as plaquetas, o plasma-alumina, o sôro e o substrato do contrôle pelos do paciente, verificamos que, em 3 casos, o sôro produzia a mais rápida das gerações. No caso W.W., a aceleração foi verificada quando o plasma-alumina foi usado com os reagentes do contrôle. Êste paciente fôra operado 4 dias antes da realização do teste, ocasião em que tomara 2.500 ml. de sangue. No dia anterior ao da realização do mesmo, o paciente recebera uma transfusão de

500 ml. de sangue fresco. Este teste foi repetido 16 dias após a última transfusão de sangue quando desapareceu o fenômeno de aceleração da geração da tromboplastina.

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

O conhecimento da freqüência das manifestações hemorrágicas nas leucemias crônicas é de grande importância, não só para o especialista como para o clínico geral, pois a orientação terapêutica e a avaliação prognóstica podem depender da coagulação do sangue dos enfermos. O problema se reveste de maior complexidade quando se trata de indicação cirúrgica, uma vez que perdas sanguíneas excessivas não só põem em risco a vida do paciente como oneram o tratamento.

Em nosso estudo verificamos que a freqüência das manifestações hemorrágicas nas leucemias crônicas (52%) foi maior do que a relatada por Kirshbaum e Preuss (20). É provável que a verdadeira porcentagem da incidência ainda seja maior, se considerarmos a possibilidade de perdas sanguíneas ocorridas nos casos que perdemos o rastreo, ou que poderão verificar-se nos doentes que se achavam vivos na ocasião que este trabalho foi realizado.

Não nos foi possível fazer uma correlação da incidência da hemorragia entre os adultos e crianças, devido a raridade da leucemia crônica entre os últimos.

As perdas sanguíneas anormais incidiram mais freqüentemente nos pacientes com leucemia mielocítica crônica do que nos com leucemia linfocítica crônica. Entre os primeiros, pudemos observar que as hemorragias eram devidas exclusivamente à hemopatia, enquanto que 8% das dos segundos eram devidas a uma enfermidade intercorrente à leucemia. Perdemos, todavia, o rastreo de maior número de pacientes com leucemia linfocítica, bem

como maior número estava em observação na época do estudo, havendo, portanto, maior possibilidade de ocorrência de hemorragia.

As hemorragias severas foram observadas mais amiúde nos casos de leucemia mielocítica crônica, sendo que 8 pacientes faleceram desta temível complicação. Excluindo um caso que morreu em domicílio de acidente vascular cerebral, nenhum falecimento ocorreu decorrente de hemorragia entre os pacientes com leucemia linfocítica crônica.

Verificamos que as manifestações hemorrágicas mais comuns foram as subcutâneas, epistaxe e gastro-enterorragias, incidindo em uma porcentagem semelhante nos 2 tipos de leucemia crônica. Kirschbaum e Preuss (20) observaram que a púrpura foi a hemorragia inicial mais freqüente, porém nunca atingiu proporções alarmantes. A ela se seguiram em ordem de freqüência, epistaxe, gengivorragia, hemoptise, melena, metrorragia, hemorragia conjuntival e retineana, hematemese e hematúria.

Em contraste com o que geralmente acontece nas púrpuras trombocitopênicas idiopáticas e secundárias (61), a hipermenorréia não foi um problema sério em nosso grupo, uma vez que incidiu somente em 3% das mulheres. Isto se deve, em parte, à incidência da leucemia crônica em um grupo etário mais avançado, ocasião em que as menstruações cessaram na maioria dos doentes.

Observamos que 10% das hospitalizações dos pacientes com leucemia mielocítica crônica e 8% dos com linfocítica crônica, foram devidas exclusivamente a hemorragia, produzindo um prejuízo econômico ao enfermo. Adicionam-se a necessidade de transfusão freqüentes e a incapacidade de trabalhar de muitos deles.

Como outros autores (25-27) demonstramos que as manifestações hemorrágicas podem surgir com qualquer concentração de plaquetas, porém foram mais freqüentes

e severas quando estava diminuída. Assim observamos plaquetopenia em 49% e 86% dos pacientes hemorrágicos com leucemia mielocítica e linfocítica crônicas, bem como em 75% e 71% dos que tiveram hemorragias sérias, respectivamente.

Não há relação direta entre o número de leucócitos e as manifestações hemorrágicas, porém verificamos que nos casos de leucemia mielocítica crônica com hemorragia severa, era mais freqüente a leucocitose exagerada (superior a 300.000 por mm³). Tivemos, todavia, casos sem perda sanguínea com aquela concentração de leucócitos, bem como a maioria dos casos de leucemia linfocítica com leucocitose superior a 300.000, tiveram hemorragias mínimas. Observamos em 2 doentes com leucemia mielocítica com transformação aguda, uma ascensão brusca do número de leucócitos seguida de acidente vascular cerebral, fenômeno êste também observado por Fritz e cols. (36). É difícil dizer se realmente os leucócitos exercem alguma ação na coagulabilidade sanguínea ou se as hemorragias que se seguem a uma ascensão brusca e exagerada dos leucócitos se devem a uma infiltração dos tecidos por células leucêmicas com lesão vascular, como aconteceu nos casos de Fritz e cols. (36).

Foi bem alta a incidência (95%) de hemorragia nos pacientes com leucemia mielocítica que evoluíram para a fase aguda, sendo que foi severa em 50% dos casos. Em 8, a severidade da hemorragia foi culminada com a morte do doente.

Como outros autores (31-41), não obtivemos, pelas nossas pesquisas de laboratório, uma resposta definitiva para o problema da hipocoagulabilidade sanguínea nas leucemias crônicas. Tal insucesso se deve, provavelmente, à grande complexidade do assunto e ao fato da maioria das técnicas utilizadas para o estudo da coagulação san-

guínea medirem, somente a atividade (62) dos seus fatores. O futuro, trazendo novos métodos laboratoriais, poderá responder os atuais problemas da coagulação.

Não encontramos uma correlação direta entre a presença das manifestações hemorrágicas e as provas de coagulação utilizadas em rotina (tempo de coagulação, tempo de sangria, tempo de protrombina e retração do coágulo). Vários pacientes tiveram anormalidades em uma ou mais destas provas sem terem tido hemorragias, o que se torna difícil prever, com o auxílio delas, se um paciente terá ou não hemorragia.

Analizando os resultados obtidos nas provas acima citadas, verificamos que a média das determinações dos tempos de coagulação foi maior entre os pacientes com leucemia linfocítica crônica. Por outro lado a mais baixa média foi encontrada no grupo de pacientes com leucemia mielocítica que tiveram hemorragia. Isto parece um fenômeno paradoxal, porém o número de pacientes foi pequeno para uma conclusão definitiva. Como outros autores (27), verificamos a inexistência de uma correlação entre o número de plaquetas e o tempo de coagulação. O tempo de sangria (27) e a retração do coágulo (27-63) por outro lado, se correlacionam melhor com o número de plaquetas.

Não obtivemos resultados satisfatórios com o uso da técnica de Hirschboeck (50) para a determinação do tempo de retração do coágulo. Fazendo a prova simultaneamente em 3 tubos, por vezes, verificamos que a retração do coágulo se fazia somente em 1, permanecendo os demais inalterados por um período variável de tempo. A razão de ser desta dificuldade não foi determinada. Notamos em muitas das amostras, como única anormalidade, uma sedimentação rápida dos eritrócitos, porém a falta de retração do coágulo em alguns tubos não pode ser explicada por este fenômeno, uma vez que, segundo Budtz-

Olsen (63), o grau de retração do coágulo é independente da velocidade de sedimentação. A concentração do fibrinogênio também não explica esta disparidade. Infelizmente foge ao escopo do nosso trabalho uma investigação minuciosa dêste método.

Em nenhuma eventualidade pudemos demonstrar a presença de um anticoagulante circulante. A dosagem da heparina foi determinada em 11 pacientes, sendo normal em todos. O teste de geração da tromboplastina demonstrou a inexistência de anticoagulante que impede a formação de tromboplastina ou de anticoagulante que impede o desempenho da atividade da tromboplastina formada.

Não encontramos hipofibrinogenemia em nossos casos, portanto, não pudemos explicar as hemorragias por deficiência dêste fator. A dosagem do fibrinogênio estava aumentada em 3 casos e notamos uma ligeira tendência para valores elevados nos pacientes com leucemia mielocítica. Observamos uma discreta fibrinólise em 3 pacientes e a destruição total de coágulo em 1. Acreditamos que em nenhum dos casos esta fibrinólise teve significado clínico.

O fenômeno de queda dos eritrócitos foi normal em todos, com exceção de um caso (Ev. G.), que teve 4+. Fizemos ao mesmo tempo uma determinação quantitativa da fibrinólise neste paciente, a qual foi normal. Assim, diferentemente, de outras doenças mieloproliferativas como a policitemia vera (49), as leucemias crônicas podem segurar adequadamente os eritrócitos em sua rede de fibrina.

Moolten e cols. (54-55) acreditam que a prova de aderência das plaquetas tem grande importância na avaliação das doenças hemorrágicas e trombóticas, quando seguida fielmente a técnica por eles descrita. Notaram que a aderência das plaquetas era extremamente baixa nos casos de púrpura trombocitopênica, o que sugeria hiperesplenismo, enquanto que, nos casos de leucemia era maior,

a despeito da plaquetopenia também existente. Essas observações não foram, todavia, confirmadas por nós, uma vez que encontramos o índice de aderência das plaquetas menor do que 1, em 5 casos. Stefanini (64) também não confirmou os resultados de Moolten e cols.

Analisando os nossos casos, verificamos que entre 5 pacientes com o número de plaquetas aderentes normal, somente 1 (20%) teve hemorragia. Por outro lado, demonstramos manifestações hemorrágicas em 60% dos casos que tiveram o número diminuído das plaquetas aderentes e em 50% dos que apresentaram o número aumentado. Nêles o maior índice de aderência foi 1,25. Dois pacientes com o número diminuído tiveram uma aderência aumentada (índice de aderência maior do que o normal) e, em nenhum dêles, hemorragia estava presente. Êstes dados sugerem que as manifestações hemorrágicas são menos freqüentes quando o número de plaquetas aderentes está normal ou diminuído com a aderência aumentada. Por outro lado, as hemorragias incidem mais comumente nos enfermos com plaquetas aderentes diminuídas ou aumentadas com o índice de aderência diminuído ou normal.

Uma paciente (T.J.) teve o índice de aderência extremamente elevado (índice de aderência igual a 12), ocasião em que se achava assintomática. Índices altos podem ser vistos em casos de trombocitose com um defeito intrínseco (qualitativo) das plaquetas. Nossas observações merecem ser confirmadas, uma vez que a técnica de Moolten e cols. é de difícil execução. Além do mais, todo método que entra contagem de plaquetas está sujeito a erros, mesmo contando com um pessoal bem treinado (63).

O teste de geração da tromboplastina nos trouxe algumas informações sobre o mecanismo da coagulação sanguínea nas leucemias crônicas, porém, de maneira idêntica as demais provas, sua contribuição foi limitada. Assim,

tivemos casos em que o teste foi anormal em pacientes sem história de hemorragia e normal em leucêmicos com manifestações hemorrágicas. Perry (31) demonstrou um defeito qualitativo das plaquetas em todos os casos de leucemia linfocítica crônica que tinham o teste de geração da tromboplastina anormal. Ao contrário daquele autor, em nossos casos de leucemia linfocítica, observamos somente defeito quantitativo das plaquetas. Aparentemente Perry não fazia contagem de plaquetas na suspensão, utilizando para o estudo, a contagem feita no sangue periférico. Como ficou demonstrado anteriormente (capítulo II), não existe relação direta entre o número de plaquetas na suspensão e no sangue periférico, tornando-se difícil, fazer uma avaliação da função das mesmas pelo teste de geração da tromboplastina, sem contá-las na suspensão. As conclusões de Perry devem ser, por isso, aceitas com reserva.

Entre os pacientes com leucemia mielocítica crônica, encontramos com maior frequência um defeito qualitativo das plaquetas. Semelhante defeito foi também notado na paciente J.W., portadora de mielose megacariocítica.

A paciente G.J., que tinha linfossarcoma e aumento exagerado da globulina gama, apresentou um defeito quantitativo das plaquetas.

Os resultados obtidos no teste de geração da tromboplastina nos levam a crer que existe no sangue de alguns pacientes um “fator de coagulação” poderoso, capaz de gerar rapidamente a tromboplastina e produzir os mais baixos tempos de coagulação. Chegamos a esta hipótese baseados nas seguintes observações: a) — O mesmo número de plaquetas de um paciente (L.R., O.H. e W.W.) pode dar uma geração normal ou anormal, conforme sejam os demais reagentes os seus próprios ou os do controle. Assim, o hipotético “fator” existente no enfermo seria

capaz de compensar a deficiência de suas próprias plaquetas, porém a sua inexistência no sangue do controle faria com que a mistura plaquetas do paciente-reagentes do controle gerasse anormalmente a tromboplastina. — b) — Os tempos de coagulação verificados em vários sistemas, eram os mais baixos na mistura plaquetas do controle-reagentes do paciente (C.M., O.H., E.G., W.W., H.F., P.P. e Cl.M.). Desta maneira o “fator” existente no sangue do enfermo daria uma reação poderosa quando a deficiência plaquetária era corrigida.

Estudamos pormenorizadamente 4 casos com o fito de averiguar em qual dos seus reagentes estaria localizado o “fator” em aprêço. Assim, substituímos sucessivamente o plasma-alumina, o sêro e o substrato do controle pelos seus homólogos do paciente e verificamos que em 3 casos (O.H., P.P. e Cl.M.) o sêro do paciente acelerava a geração da tromboplastina e produzia os mais baixos tempos de coagulação; no caso restante (W.W.) o fenômeno de aceleração foi produzido pelo plasma-alumina do paciente.

Levantamos várias hipóteses para explicar este fenômeno de aceleração da geração da tromboplastina. Teria realmente o enfermo um “fator de coagulação” aumentado no sangue ou, ao contrário, seria o controle deficiente de semelhante fator? Em favor desta última idéia temos que um reagente (sêro ou plasma-alumina) acelerou a geração da tromboplastina do controle. A hipótese é plausível, porém, cumpre ressaltar que todos os nossos controles eram sadios, não tinham hemorragia e as gerações obtidas com seus próprios reagentes foram normais (o nosso critério de normalidade é o mesmo que o de outros autores como Miale) (57). Além do mais, seria difícil explicar porque as plaquetas do controle aceleram a geração da tromboplastina do doente, a não ser que se pense em um defeito de um fator sanguíneo do controle

associado a um defeito plaquetário do paciente, o que é pouco provável.

É sabido que as plaquetas têm a capacidade de adsorver fatores sanguíneos em sua estrutura a tal ponto que, para se obter somente fatores plaquetários na suspensão, é necessário que elas sejam levadas pelo menos 15 vezes com solução fisiológica (64). Assim sendo, poderíamos imaginar que, quando as plaquetas do controle substituem as do paciente, podem trazer consigo pequenas quantidades de fatores de coagulação, que seriam responsáveis pela aceleração da geração da tromboplastina do paciente. Esta hipótese é também pouco provável pois não explica porque o soro de um paciente acelera a geração do controle. Além do mais, verificamos que, em nossos casos de hemofilia, o fenômeno de aceleração foi notado quando o fator VIII (fator anti-hemofílico) substituiu seu homólogo no sistema do paciente. Naqueles casos a aceleração se verificou sem ter havido substituições de plaquetas.

Assim, acreditamos que a hipótese mais atraente é aquela que diz existir no sangue do enfermo um "fator" poderoso capaz de acelerar a geração da tromboplastina. É possível que seu aumento tenha surgido como mecanismo compensador de uma deficiência plaquetária, se bem que, em alguns casos (P.P. e Cl.M.) não houve deficiência plaquetária demonstrável. Além do mais, constatamos hemorragia em 4 pacientes (O.H., W.W., H.F. e E.G.) que tiveram este hipotético "fator" e, portanto, sua presença não protege, necessariamente, o paciente de hemorragia.

Onde estaria localizado este "fator"? No soro? No plasma? Nossos dados sugerem que em 3 pacientes estaria no soro e em 1, no plasma. Neste último paciente, é difícil decidir se realmente existia aumento do "fator" no plasma uma vez que tinha tomado no dia anterior a realização do teste, sangue fresco. É sabido que o sangue

fresco é rico de fatores da coagulação sanguínea (65-66-67), porém em poucas horas após sua administração nota-se a queda de alguns deles (68) e 24 horas após existe somente vestígios de atividade. Além do mais a repetição do teste 16 dias após a última transfusão, não mais revelou o fenômeno de aceleração.

Não realizamos nenhuma prova com o intuito de investigar se o nosso hipotético "fator" seria um dos fatores da coagulação sanguínea já conhecido ou se seria um fator novo, não descrito até o momento. Almejamos que maior número de estudos sejam feitos sobre este fascinante problema.

CASUÍSTICA

CASO I

W.H., 69 anos, branco, masculino. Admitido no dia 23 de setembro de 1958, queixando-se de fadiga, dispnéia de esforço e edema dos membros inferiores. O diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi feito após o estudo do hemograma e do mielograma. Foi tratado com transfusões sanguíneas e fósforo radiativo, obtendo evidente melhora clínica. Após a alta, continuou sendo acompanhado no Ambulatório de Hematologia, requerendo outras doses de P32 e, ocasionalmente, transfusões de sangue. Em nenhuma ocasião apresentou manifestações hemorrágicas.

Setembro de 1958

Eritrócitos	— 1.600.000 por mm ³
Hemoglobina	— 4,8 gr%
Leucócitos	— 259.000 por mm ³
Linfócitos	— 97%
Plaquetas	— 130.000 por mm ³
Consumo de protrombina	— 39 segundos
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 318 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 240 mg%
48 horas após	— 207 mg%
Fibrinogênio (trombina adicionada) 24 horas após incubação a 37° C	— 250 mg%
48 horas após	— 230 mg%

Dezembro de 1958

Hemoglobina	— 6,1 gr%
Leucócitos	— 199.000 por mm ³
Plaquetas	— 50.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 12 minutos
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em mais de 3 horas
Plaquetas aderentes	— 44.600 por mm ³
Índice de aderência	— 1,87
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 180 gamas

Teste de geração da tromboplastina (figura 5)

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	21,5	22,1	11,6	+ 35	12,0
2	17,1	12,4	10,3	15,9	13,8
3	15,9	9,5	12,6	17,6	14,8
4	16,4	10,3	10,9	18,7	14,6
5	16,1	10,8	10,7	19,5	13,0
6	16,0	—	11,6	20,0	12,8

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 4 vezes
- Controle: M.M. (estudante de medicina)
- Contagem de plaquetas na suspensão
- paciente — 62.000 por mm³
- controle — 324.000 por mm³.

COMENTÁRIOS

Teste de geração da tromboplastina anormal, revelando um defeito quantitativo das plaquetas. É interessante notar que embora o teste evidencie um defeito quantitativo das plaquetas, o paciente nunca apresentou manifestações hemorrágicas.

NOTA — Em nossa casuística registramos os resultados do teste de geração da tromboplastina em colunas, ao invés de gráficos, sendo que a primeira delas representa o tempo de incubação (em minutos) e as demais, os tempos de coagulação (em segundos), obtidos nos diferentes sistemas.

CASO II

C.M., 48 anos, branco, masculino. Examinado pela primeira vez, em setembro de 1958, quando foi internado. Queixava-se então de aumento dos gânglios linfáticos do pescoço e os exames subsidiários levaram ao diagnóstico de leucemia linfocítica crônica. Foi tratado com doses intermitentes de trietilenemelamina, sem grandes melhoras. Em abril de 1959 foi reinternado em consequência de uma infecção do tracto respiratório superior. Nunca apresentou hemorragia. Os testes de coagulação foram feitos, parte na primeira internação e parte na segunda.

Setembro de 1958

Eritrócitos	— 4.200.000 por mm ³
Hemoglobina	— 13,2 gr%
Leucócitos	— 18.600 por mm ³

Linfócitos	— 85%
Plaquetas	— 137.000 por mm ³
Consumo de protrombina	— 20,5 segundos
Retração do coágulo	— Regular
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 2+
Fibrinogênio	— 266 mg%
Fibrinogênio	— 285 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação à 37° C	— 295 mg%
48 horas após	— 256 mg%
Fibrinogênio (trombina adicionada) 24 horas após incubação a 37° C	— 295 mg%
48 horas após	— 295 mg%

Abril de 1959

Leucócitos	— 20.400 por mm ³
Plaquetas	— 96.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 21 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 12 minutos e 30 segundos
Tempo de protrombina	— 87%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em 2 horas
Plaquetas aderentes	— 58.400 por mm ³
Índice de aderência	— 1,24

Teste de geração da tromboplastina.

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	+ 35,0	+ 35,0	34,5	+ 35,0
2	33,8	30,0	14,2	+ 35,0
3	14,2	17,1	10,0	31,7
4	12,6	12,4	11,0	19,3
5	10,0	12,2	10,5	16,3
6	11,8	11,0	10,2	13,2

Teste de geração da tromboplastina

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - Controle — J. Mc C. (estudante de medicina)
 - Contagem de plaquetas na suspensão:
 - paciente — 330.000 por mm³
 - controle — 452.000 por mm³

COMENTÁRIOS

O paciente apresentou um teste de geração da tromboplastina normal, porém pudemos observar que quando as plaquetas do paciente foram substituídas pelas do controle, a geração da tromboplastina foi a mais rápida de todas e os tempos de coagulação foram os mais baixos. Inversamente, a reação mais lenta e quase anormal foi obtida no sistema plaquetas do doente-reagentes do controle.

CASO III

C.G., 67 anos, branco, masculino. Gozava saúde até julho de 1958, quando notou o aparecimento gradual de erupções cutâneas, as quais se generalizaram em setembro do mesmo ano. Um mielograma foi realizado e o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica ficou estabelecido. Foi tratado com fósforo radioativo e posteriormente com esteróides. Nunca teve perda de sangue.

Outubro de 1958

Eritrócitos	— 5.030.000 por mm ³
Hemoglobina	— 13,5 gr%
Leucócitos	— 123.000 por mm ³
Linfócitos	— 82%
Plaquetas	— 264.000 por mm ³
Consumo de protrombina	— 23,5 segundos
Retração do coágulo	— completa
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 2+
	— 266 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação à 37° C	— 266 mg%
48 horas após	— 160 mg%
Fibrinogênio (trombina adicionada) — 24 horas após incubação à 37° C	— 250 mg%
48 horas após	— 176 mg%

Dezembro de 1958

Plaquetas	— 235.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 12 minutos
Tempo de sangria	— 2 minutos
Tempo de protrombina	— 100%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 30 minutos
Plaquetas aderentes	— 63.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,04
Dosagem da heparina	— 160 gamas
Contrôle	— 160 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2
1	+ 35,0	+ 35,0
2	16,2	16,0
3	13,3	12,0
4	11,2	14,0
5	10,7	12,3
6	11,0	13,0

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
- Contrôle — J.M.M. (médico).

CASO IV

G.M., 79 anos, branco, masculino. Em 1953 teve um episódio de melena, quando o diagnóstico de úlcera péptica foi estabelecido. Os exames complementares realizados naquela ocasião revelaram uma leucocitose, com linfocitose e plaquetopenia. Foi tratado com transfusões sanguíneas ocasionais até outubro de 1956, quando foi internado pela primeira vez. No exame físico foi constatado um hematoma na região periorbital e outro na cintura pélvica, decorrentes de uma queda. Os exames de laboratório estabeleceram o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica. Foi tratado com clorambucil e esteróides, com remissão do quadro clínico. Apresentou ocasionalmente lesões purpúricas discretas. O estudo da coagulação sanguínea foi realizado em outubro de 1958, ocasião que apresentava somente uma púrpura senil no braço esquerdo.

Hemoglobina	— 10,5 gr%
Leucócitos	— 32.000 por mm ³
Linfócitos	— 77%
Plaquetas	— 72.000 por mm ³
Consumo da protrombina	— 22 segundos
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 305 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após	
incubação a 37° C	— 210 mg%
48 horas após	— lise do coágulo
Fibrinogênio (trombina adicionada) 24 horas após incubação a 37° C	— 295 mg%
48 horas após	— lise do coágulo

CASO V

J.B., 43 anos, negro, masculino. Em outubro de 1952 compareceu pela primeira vez ao ambulatório, quando o diagnóstico de grande mal epiléptico ficou estabelecido. Devido a uma leucocitose encontrada no hemograma de rotina, a aspiração da medula esternal foi realizada. O exame microscópico demonstrou uma infiltração linfocitária, confirmando a suspeita diagnóstica de leucemia linfocítica crônica. Foi tratado com fósforo radioativo, myleran, clorambucil e roentgenterapia, com resultados satisfatórios. Em nenhuma ocasião apresentou manifestações hemorrágicas.

Outubro de 1958

Hemoglobina	— 9,2 gr%
Leucócitos	— 23.100 por mm ³
Linfócitos	— 95%
Plaquetas	— 112.000 por mm ³
Consumo da protrombina	— 15 segundos
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 256 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 266 mg%
48 horas após	— 258 mg%
Fibrinogênio (trombina adicionada) — 24 horas após incubação a 37° C	— 276 mg%
48 horas após	— 263 mg%

Dezembro de 1958 e janeiro de 1959

Leucócitos	— 67.700 por mm ³
Plaquetas	— 70.000 por mm ³
	27.000 por mm ³ (janeiro de 1959)

Tempo de coagulação	— 21 minutos
Tempo de sangria	— 1 minuto
Tempo de sangria (Ivy)	— 7 minutos
Tempo de protrombina	— 100%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 50 minutos
Plaquetas aderentes	— 24.000 por mm ³ (janeiro de 1959)
Índice de aderência	— 1,9 (janeiro de 1959)
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 160 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	16,2	14,2	10,1	29,2	17,0
2	15,0	10,2	11,0	13,9	11,6
3	15,0	10,3	11,6	15,1	13,5
4	15,6	11,5	12,1	16,9	13,6
5	14,9	11,3	12,0	17,9	12,9
6	15,6	10,4	12,6	17,6	11,8

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 1 1/2 vezes.

Contrôle — K.K. (estudante de medicina).

Contagem de plaquetas na suspensão

paciente — 174.000 por mm³

contrôle — 564.000 por mm³

COMENTÁRIOS

A geração da tromboplastina do paciente foi corrigida quando as plaquetas do contrôlê foram utilizadas ou quando suas plaquetas foram concentradas 1 1/2 vêzes. Esses dados indicam que existe uma deficiência quantitativa das plaquetas do paciente.

CASO VI

O. H., 50 anos, branco, masculino. Gozava saúde até 1953 quando notou aumento de tamanho dos gânglios linfáticos do pescôço. Um ano após compareceu ao Ambulatório de Hematologia, onde o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi feito após a realização dos exames complementares. Foi tratado com radioterapia, trietilene-melamina e clorambucil. Em maio de 1959 notou o aparecimento de equimoses após pequenos traumatismos.

Outubro de 1958

Hemoglobina	— 12 gr%
Leucócitos	— 7.200 por mm ³
Linfócitos	— 49%
Plaquetas	— 104.000 por mm ³
Consumo da protrombina	— 15,5 segundos
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 332 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação à 37° C	— 335 mg%
48 horas após	— 334 mg%
Fibrinogênio (trombina adicionada) — 24 horas após incubação à 37° C	— 332 mg%
48 horas após	— 325 mg%

Maio de 1959

Leucócitos	— 26.800 por mm ³
Plaquetas	— 23.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 26 minutos
Tempo de sangria	— + 15 minutos
Tempo de protrombina	— 100%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 51 minutos
Plaquetas aderentes	— 8.100 por mm ³
Índice de aderência	— 0,91

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	+ 35,0	15,7	84,0	28,5
2	22,4	+ 35,0	10,7	82,0	11,1
3	13,6	23,7	9,5	75,0	12,0
4	15,6	14,0	10,4	+ 35,0	11,1
5	16,0	10,2	9,6	+ 35,0	10,6
6	16,4	10,5	13,4	47,4	11,7

Tempo de incubação (minutos)	6	7	8	9
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	84,0
2	36,7	+ 35,0	9,9	82,0
3	22,5	36,3	10,4	75,0
4	13,9	11,1	10,9	+ 35,0
5	10,3	11,7	10,4	+ 35,0
6	11,3	10,9	10,7	47,4

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 5 vezes

- 6 — Geração da tromboplastina do controle com o substrato do paciente
 - 7 — Geração da tromboplastina do controle com plasma-alumina do paciente
 - 8 — Geração da tromboplastina do controle com o soro do paciente
 - 9 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- Controle — H.A.C. (estudante de medicina)
Contagem de plaquetas na suspensão
paciente — 46.000 por mm³
controle — 294.000 por mm³

COMENTÁRIOS

O teste de geração da tromboplastina do paciente está no limite superior da normalidade. Concentrando as plaquetas, a geração da tromboplastina se processou com maior rapidez. A substituição das plaquetas do doente pelas do controle, produziu uma geração rápida e mais veloz do que a do paciente ou do controle de per si. Os presentes dados sugerem a possibilidade de existir no soro do paciente um fator responsável por esta aceleração.

CASO VII

C.B., 83 anos, branco, masculino. Admitido no dia 2 de dezembro de 1958 com história de prostatismo. Os exames de rotina levaram a suspeita diagnóstica de leucemia linfocítica crônica, confirmada após o mielograma. Uma semana após, submeteu-se a uma prostatectomia transuretral, sem complicações hemorrágicas. Foi tratado com transfusões sanguíneas e fósforo radioativo. As provas

de coagulação foram realizadas pouco após uma transfusão sanguínea, porém, antes da operação e do início do tratamento antileucêmico. Sòmente a contagem de plaquetas aderentes e a dosagem da heparina é que foram realizados após o ato cirúrgico.

Hemoglobina	— 10,5 gr%
Leucócitos	— 132.000 por mm ³
Linfócitos	— 88%
Plaquetas	— 236.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 10 minutos e 30 segundos
Tempo de sangria	— 1 minuto
Tempo de protrombina	— 75%
Retração do coágulo	— completo em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 17 minutos
Consumo de protrombina	— 17,5 segundos
Plaquetas aderentes	— 71.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,1
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 2+
Fibrinogênio	— 305 mg%
24 horas após a incubação a 37° C	— 270 mg%
48 horas após	— 169 mg%
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 180 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	10,1	12,4	10,0	14,0
2	11,4	10,6	10,0	14,3
3	11,8	10,8	12,0	14,6
4	10,7	9,9	11,7	15,7
5	10,4	9,1	12,3	15,5
6	12,0	10,0	13,9	13,7

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do contrôle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente ; plaquetas diluídas 2 vezes
 - 4 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 4 vezes
- Contrôle — B.B. (técnica de laboratório)
Contagem de plaquetas na suspensão
paciente — 525.000 por mm³
contrôle — 635.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Tôdas as provas de coagulação sanguínea realizadas neste enfermo foram normais. Estes dados estão em correspondência com a benignidade do caso clínico e a ausência de manifestações hemorrágicas.

CASO VIII

E.G., 67 anos, branca, feminina. Compareceu pela primeira vez ao Ambulatório de Hematologia em abril de 1955, quando o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi estabelecido. Subseqüentemente foi tratada com fósforo radioativo, clorambucil, trietilenemelamina, cortisona, prednisona e radioterapia, com inadequado controle do quadro leucocitário na vigência de uma plaquetopenia persistente. Em janeiro de 1958 foi submetida a uma apendectomia de urgência e herniorrafia umbilical. Durante o ato cirúrgico, nenhuma hemorragia excessiva se verificou e o pós-operatório foi sem alteração. Desde maio de 1957 que apresenta intremitemente púrpura de grau moderado.

Dezembro de 1958

Hemoglobina	— 10,7 gr%
Leucócitos	— 143.000 por mm ³
Linfócitos	— 39%
Plaquetas	— 77.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 20 minutos
Tempo de protrombina	— 100%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 33 minutos
Plaquetas aderentes	— 20.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,17
Dosagem da heparina	— 160 gamas
Contrôle	— 180 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3
1	21,4	+ 35,0	13,7
2	14,1	14,2	12,1
3	16,2	13,8	12,6
4	15,4	13,8	13,5
5	15,1	17,4	12,8
6	16,1	15,7	14,0

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 4 vezes
- Contrôle — B.J. (técnica de laboratório)
- Contagem de plaquetas na suspensão:
- paciente — 56.000 por mm³
- contrôle — 80.000 por mm³

Junho de 1959

Leucócitos	— 111.500 por mm ³
Plaquetas	— 19.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 9 minutos e 30 segundos

Tempo de sangria — paramos o teste em 3 minutos devido a formação de um hematoma subcutâneo

Retração do coágulo — regular em 2 horas

Queda dos eritrócitos em 24 horas — 0

Repetição do teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	+ 35,0	19,0	+ 35,0	33,6
2	35,3	23,6	10,7	+ 35,0	27,2
3	28,3	11,3	9,1	33,9	20,8
4	25,1	9,7	9,0	26,5	18,7
5	22,4	9,2	10,6	19,9	17,5
6	21,3	10,0	8,1	19,3	17,8

Tempo de incubação (minutos)	6	7	8	9
1	+ 35,0	32,9	89,0	+ 35,0
2	29,5	18,5	68,0	+ 35,0
3	21,2	11,8	+ 35,0	31,0
4	18,4	10,9	+ 35,0	27,2
5	19,4	9,7	30,0	24,6
6	19,5	9,2	22,1	21,9

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 3 vezes
- 6 — Geração da tromboplastina do paciente com soro do controle
- 7 — Geração da tromboplastina do controle com soro do paciente
- 8 — Geração da tromboplastina do controle; plaquetas diluídas 12 vezes

- 9 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas do controle diluídas 12 vezes
Controle — J.W. (médico)
Contagem de plaquetas na suspensão:
paciente — 24.000 por mm³
controle — 726.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Apresentou a paciente vários testes de coagulação sanguínea anormais, correspondendo a uma diminuição das plaquetas e o teste de geração da tromboplastina revelou um defeito quantitativo das mesmas. A geração da tromboplastina do paciente foi normal quando se substituiu suas plaquetas pelas do controle. Esta combinação produziu a mais rápida das gerações. Esse fenômeno foi observado mais claramente, usando plaquetas do controle diluídas.

CASO IX

J.H., 68 anos, branco, masculino. Em novembro de 1958 foi informado que tinha uma esplenomegalia durante o exame médico a que se submeteu como pré-operatório para uma herniorrafia inguinal. Um hemograma completo e o exame de medula óssea levaram ao diagnóstico de leucemia linfocítica crônica. Nunca apresentou hemorragia. Foi tratado com fósforo radioativo. Os testes de coagulação sanguínea foram realizados antes de qualquer tratamento.

Hemoglobina	— 11,3 gr%
Leucócitos	— 226.300 por mm ³
Linfócitos	— 99%
Plaquetas	— 72.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 20 minutos

Tempo de sangria	— 1 minuto e 10 segundos
Tempo de protrombina	— 100%
Retração do coágulo	— regular em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em 3 horas
Consumo de protrombina	— 15 segundos
Plaquetas aderentes	— 60.000 por mm ³
Índice de aderência	— 0,95
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 201 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 182 mg%
48 horas após	— 178 mg%
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 180 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	13,4	22,1	18,3	23,2	20,4
2	12,6	12,4	10,4	12,0	11,1
3	11,7	9,5	11,2	14,0	11,4
4	12,2	10,3	11,4	14,4	12,1
5	12,8	10,8	11,4	13,5	12,4
6	12,9	—	12,2	—	11,3

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas duas vezes

Contrôle — M. M. (estudante de medicina)

Contagem de plaquetas na suspensão

paciente — 130.000 por mm³

contrôle — 324.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Clínicamente tratava-se de um caso de evolução benigna. Com exceção dos testes de retração do coágulo e consumo de protrombina, os demais foram normais.

CASO X

L.T., 49 anos, branco, masculino. Em 1953 submeteu-se a uma esplenectomia após o diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática. Passou bem até 1957, quando notou o aumento dos gânglios linfáticos inguinais. Quatro meses depois foi internado, ocasião em que o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi feito, após os devidos exames complementares. Foi tratado com radioterapia e subsequente com trietilenemelamina. Foi reinternado em dezembro de 1958 por causa de aumento de volume do fígado. Fêz radioterapia sobre este órgão e 7 dias após teve uma melena que durou 2 dias. As provas de coagulação sanguínea foram realizadas naquela instância. Radiografias do estômago e duodeno foram inconclusivas para o diagnóstico de úlcera duodenal.

Hemoglobina	— 11,6 gr%
Leucócitos	— 51.500 por mm ³
Linfócitos	— 65%
Plaquetas	— 219.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 30 minutos
Tempo de sangria	— 1 minuto
Tempo de protrombina	— 100%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 34 minutos
Consumo de protrombina	— 31 segundos
Plaquetas aderentes	— 90.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,12

Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Fibrinogênio	— 422 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 372 mg%
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 160 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	20,0	14,2	17,0	12,4	29,1
2	10,7	10,2	10,7	12,6	14,0
3	12,5	10,8	11,3	12,5	13,2
4	11,3	11,5	12,1	11,8	13,5
5	12,5	11,3	11,4	10,3	13,1
6	12,1	10,4	13,4	12,9	14,4

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 3 vezes
- Contrôle — K.K. (estudante de medicina)
- Contagem de plaquetas na suspensão
- paciente — 738.000 por mm³
- contrôle — 564.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Excluindo o tempo de coagulação, tôdas as demais provas foram normais. Torna-se difícil uma explicação para o episódio de melena, porém persiste a possibilidade de uma úlcera duodenal silenciosa.

CASO XI

L.W., 66 anos, branco, masculino. Gozava saúde até maio de 1959, quando teve uma gripe que durou uma semana. Foi a um facultativo o qual suspeitou leucemia. Êste diagnóstico foi confirmado após a realização dos exames complementares. Negava hemorragia. As provas de coagulação foram realizadas antes de qualquer terapêutica antileucêmica. Foi iniciado o tratamento com clorambucil na ocasião da alta.

Hemoglobina	— 11,3 gr%
Leucócitos	— 218.000 por mm ³
Linfócitos	— 95%
Plaquetas	— 170.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 23 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 3 minutos e 30 segundos
Tempo de protrombina	— 91%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 38 minutos
Plaquetas aderentes	— 88.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,42
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0
2	23,2	32,9	26,4	33,2
3	12,9	14,2	13,6	16,7
4	10,2	10,8	11,2	11,4
5	9,5	12,6	11,8	11,0
6	11,5	13,3	12,0	12,4

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 2 — Geração da tromboplastina do contrôlo

- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas duas vezes
- Contrôle — K.F. (estudante de medicina)
- Contagem de plaquetas na suspensão
- paciente — 530.000 por mm³
- contrôle — 311.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Caso de evolução benigna de leucemia linfocítica crônica. Os testes de coagulação sanguínea foram normais com exceção do ligeiro aumento do tempo de coagulação.

NOTA — Tôdas as etapas do teste de geração da tromboplastina foram feitas com o substrato do paciente.

CASO XII

W.W., 59 anos, branco, masculino. Em janeiro de 1953 compareceu ao Hospital pela primeira vez queixando de aumento dos ganglios linfáticos cervicais, fraqueza e perda de pêso. Estabelecemos o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica após a realização do hemograma e mielograma. Foi tratado com fósforo radioativo, radioterapia, trietilenemelamina, esteroides e clorambucil. Em setembro de 1956 apresentou temporariamente umas áreas de equimose. Passou bem até maio de 1959, quando notou aparecimento de sangue rutilante misturado com as fezes. No dia 1º de junho de 1959 fizemos uma ressecção abdominoperineal do reto após termos estabelecido o diagnóstico de câncer. As provas de coagulação foram realizadas 3 dias após a cirurgia, sendo que, no dia anterior ao

exame, o paciente tinha tomado 500 ml de sangue fresco. O teste de geração da tromboplastina foi repetido 19 dias após a operação.

4 de junho de 1959

Hemoglobina	— 12,8 gr%
Leucócitos	— 218.000 por mm ³
Linfócitos	— 90%
Plaquetas	— 57.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 21 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 7 minutos e 30 segundos
Tempo de protrombina	— 78%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em 2 horas
Plaquetas aderentes	— 30.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,1
Quedas dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	+ 35,0	+ 35,0	29,5	+ 35,0
2	22,1	+ 35,0	12,8	+ 35,0
3	13,6	+ 35,0	10,9	+ 35,0
4	10,9	27,0	8,1	+ 35,0
5	9,3	19,5	7,8	28,6
6	10,0	14,0	8,0	20,5

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente

Tempo de incubação (minutos)	5	6	7	8
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	9,6
2	20,8	+ 35,0	+ 35,0	8,9
3	13,9	31,4	+ 35,0	10,0
4	11,1	23,2	+ 35,0	8,6
5	10,1	15,9	34,4	9,9
6	10,8	14,2	25,5	9,6

5 — Geração da tromboplastina do paciente com sôro do contrôle

6 — Geração da tromboplastina do contrôle com sôro do paciente

7 — Geração da tromboplastina do paciente com plasma-alumina do contrôle recém-preparado

8 — Geração da tromboplastina do contrôle com plasma-alumina do paciente recém-preparado

Contrôle — A.E. (técnico de laboratório)

Contagem de plaquetas na solução:

paciente — 154.000 por mm³

contrôle — 528.000 por mm³

Repetição do teste de geração da tromboplastina —
20/6/1959

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	23,6	24,6	13,5	35,2
2	11,4	11,1	8,3	11,4
3	11,4	9,5	8,2	11,0
4	12,5	8,8	8,5	11,5
5	12,7	8,9	8,5	12,7
6	12,0	9,5	8,2	13,8

1 — Geração da tromboplastina do paciente

2 — Geração da tromboplastina do contrôle

- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente

Tempo de incubação (minutos)	5	6	7	8
1	26,3	30,2	27,1	29,8
2	11,7	10,3	9,4	10,1
3	10,6	10,0	12,2	9,8
4	12,9	9,2	12,8	9,1
5	12,1	10,7	13,3	10,0
6	12,2	10,7	12,5	10,2

- 5 — Geração da tromboplastina do paciente com sêro do controle
- 6 — Geração da tromboplastina do controle com sêro do paciente
- 7 — Geração da tromboplastina do paciente com plasma-alumina do controle
- 8 — Geração da tromboplastina do controle com plasma-alumina do paciente
controle — D.B. (médico)

NOTA — Sômente o substrato do paciente que foi usado na reação.

COMENTÁRIOS

O teste de geração da tromboplastina, realizado 3 dias após cirurgia, sugeriu a presença de um “fator de coagulação” plasmático capaz de acelerar a geração da tromboplastina. É realmente difícil decidir se havia aumento dêste “fator” no sangue do paciente, uma vez que tinha tomado sangue fresco no dia anterior ao do exame e a repetição do teste 16 dias após a última transfusão não demonstrou o fenômeno de aceleração.

CASO XIII

H.H., 45 anos, branco, masculino. Fizemos o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica em 1958, quando iniciamos o tratamento com fósforo radioativo, trietilenemelamina, cortisona e clorambucil. Desde agosto de 1957 que não toma nenhuma medicação. Nunca apresentou manifestações hemorrágicas. Realizamos as provas de coagulação em junho de 1959.

Hemoglobina	— 14,3 gr%
Leucócitos	— 61.000 por mm ³
Linfócitos	— 86%
Plaquetas	— 104.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 17 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 2 minutos e 30 segundos
Tempo de protrombina	— 100%
Retração do coágulo	— regular em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0
2	+ 35,0	29,8	+ 35,0	18,4
3	+ 35,0	10,8	35,4	11,2
4	23,2	10,5	17,9	10,1
5	13,2	8,9	11,9	13,8
6	11,4	10,7	9,4	13,7

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle

- 4 — Geração da tromboplastina do contrôle com plaquetas do paciente
Contrôle — C.B. (médico)
Contagem de plaquetas na suspensão:
paciente — 98.000 por mm³
contrôle — 264.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Paciente apresentava um quadro clínico benigno. Todas as provas de coagulação sanguínea realizados foram normais.

CASO XIV

G.J., 48 anos, negra, femenina. Gozou saúde até 1953, quando fizemos o diagnóstico de linfoma, após a remoção de um "tumor" do olho direito. Dois anos depois notou o crescimento dos ganglios linfáticos do pescôço, quando foi tratada com radioterapia. Passou bem até setembro de 1957, ocasião em que foi internada por causa de hemorragia vaginal excessiva, a qual durou 5 dias e cessou após a dilatação e curetagem do útero. Em novembro de 1958 foi reinternada, tendo sido tratada com transfusões sanguíneas e clorambucil. Naquela ocasião queixava-se de pequenas e repetidas epistaxes e o exame roentgenológico demonstrou velamento dos seios nasais. Proteínas totais 13,31 gr% com 59,9% de globulina gama. As provas de coagulação foram realizadas em dezembro de 1958, um mês após a última transfusão e o início do tratamento com clorambucil.

Hemoglobina	— 9,2 gr%
Leucócitos	— 8.600 por mm ³
Linfócitos	— 61%
Plaquetas	— 83.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 57 minutos
Tempo de sangria	— 1 minuto e 10 segundos
Tempo de protrombina	— 82%
Retração do coágulo	— incompleta em 24 horas
Plaquetas aderentes	— 29.400 por mm ³
Índice de aderência	— 0,93
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 0
Dosagem da heparina	— 180 gamas
Contrôle	— 160 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	13,4	20,6	31,3	18,3
2	28,4	9,8	11,6	17,3	12,6
3	25,0	9,9	9,9	17,5	13,4
4	23,2	9,2	9,9	24,2	14,9
5	26,5	9,5	12,1	19,3	16,6
6	23,8	9,0	10,2	18,2	15,6

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 6 vezes
- Contrôle — H.H. (técnica de laboratório)
- Contagem de plaquetas na suspensão:
- paciente — 38.000 por mm³
- contrôle — 660.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Caso extremamente interessante de linfossarcoma com grande aumento da globulina gama. O teste de geração da tromboplastina revelou um defeito quantitativo das plaquetas.

CASO XV

Ev. G., 68 anos, branco, masculino. Em março de 1957 compareceu ao Hospital pela primeira vez, queixando-se de aumento de volume do abdomen e fraqueza. Os exames complementares estabeleceram o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica. Foi tratado com myleran, com bons resultados. Em dezembro do mesmo ano submeteu-se a uma extração dentária seguida de hemorragia severa. As provas de coagulação foram realizadas em outubro de 1958, ocasião em que estava assintomático.

Hemoglobina	— 15,2 gr%
Leucócitos	— 16.200 por mm ³
Plaquetas	— 284.000 por mm ³
Retração do coágulo	— incompleta em 2 horas
Consumo de protrombina	— 25,5 segundos
Fibrinogênio	— 348 mg%
Fibrinogênio — 48 horas após incubação a 37° C	— 288 mg%
Fibrinogênio — (trombina adi- cionada) — 48 horas após incubação a 37° C	— 342 mg%
Queda dos eritrócitos em 24 ho- ras	— 4+ (coágulo presente)

COMENTÁRIOS

Como única anormalidade observamos uma queda dos eritrócitos em 24 horas de 4+, porém um pequeno

coágulo estava presente no tubo de ensaio. A dosagem do fibrinogênio foi normal e não houve fibrinólise demonstrável pelo método quantitativo.

CASO XVI

C.H., 60 anos, branco, masculino. Realizamos o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica em outubro de 1958, quando fizemos nosso primeiro grupo de provas de coagulação. Fêz radioterapia do baço, com ligeira melhora do quadro clínico. Na ocasião em que procedemos com o restante das provas, o paciente apresentava púrpura das das extremidades inferiores e do tórax.

Outubro de 1958

Eritrócitos	— 4.200.000 por mm ³
Hemoglobina	— 10,8 gr%
Leucócitos	— 45.000 por mm ³
Plaquetas	— 5.000 por mm ³
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Consumo da protrombina	— 23 segundos
Fibrinogênio	— 426 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 422 mg%
48 horas após	— 392 mg%
Fibrinogênio — (trombina adicionada) — 24 horas após incubação a 37° C	— 422 mg%
48 horas após	— 383 mg%
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Janeiro de 1959

Leucócitos	— 48.500 por mm ³
Plaquetas	— 24.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 17 minutos

Tempo de sangria (Ivy)	— 12 minutos
Tempo de protrombina	— 78%
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 32 minutos
Plaquetas aderentes	— 0
Índice de aderência	— 0,43
Dosagem da heparina	— 140 gamas

CASO XVII

T.J., 55 anos, negra, feminina. Compareceu pela primeira vez ao Hospital em setembro de 1957, queixando-se de dor abdominal, ocasião em que o hemograma revelou uma discreta leucocitose. Em abril de 1958 notou o aparecimento de púrpura e 4 meses depois de fezes escuras. Foi internada em novembro do mesmo ano com melena abundante. Fizemos os diagnósticos de leucemia mielocítica crônica, após a realização do hemograma e mielograma, e úlcera duodenal ativa, após radiografia do estômago e duodeno. Dez dias depois teve uma hemorragia retal, quando se submeteu a uma hemorroidectomia. O tratamento consistiu de 6-mercaptopurina, transfusões de sangue e anti-ácidos. Não apresentou hemorragias após a alta (meados de dezembro).

3 de dezembro de 1958 (16 dias após a internação)

Hemoglobina	— 8,5 gr%
Leucócitos	— 199.000 por mm ³
Plaquetas	— 228.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 10 minutos
Tempo de sangria	— 1 minuto e 10 segundos
Tempo de protrombina	— 82% do normal
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 20 minutos (10 de dezembro)
Consumo da protrombina	— 21 segundos

Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+
Plaquetas aderentes	— 228.000 por mm ³ (em 16 de dezembro)
Índice de aderência	— 1,25
Fibrinogênio	— 422 mg%
Fibrinogênio — 24 horas após incubação a 37° C	— 385 mg%
48 horas após	— 357 mg%
Fibrinogênio — (trombina adicionada) — 24 horas após incubação a 37° C	— 435 mg%
48 horas após	— 305 mg%
Dosagem da heparina	— 160 gamas (em 10 de dezembro)
Contrôle	— 160 gamas

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0
2	24,0	24,0	17,6	31,0	34,0
3	12,0	10,0	10,4	12,3	18,1
4	11,6	10,0	12,7	9,0	14,3
5	12,0	10,8	13,1	10,7	15,1
6	12,0	10,3	12,0	10,7	15,0

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 4 vezes
- Contrôle — L.P. (técnica de laboratório)
Contagem de plaquetas na suspensão:
paciente — 1.726.000 por mm³

COMENTÁRIOS

A paciente apresentou uma hemorragia severa em consequência de úlcera duodenal ativa e hemorroidas e acreditamos que o defeito qualitativo das plaquetas, demonstrado no teste de geração da tromboplastina, tenha influído no desencadeamento e severidade da mesma. Observamos um índice de aderência das plaquetas normal, quando a paciente tinha hemorragia e elevado, quando assintomática. Nesta última instância, tinha uma trombocitose exagerada. É plausível que este aumento na aderência seja um mecanismo compensador para suprir a deficiência qualitativa das plaquetas.

CASO XVIII

L.R., 68 anos, branco, masculino. Em dezembro de 1956 levou uma queda de uma árvore e teve uma equimose gigante no tórax e ombro, requerendo 2 litros de transfusão de sangue. Foi internado 18 meses depois, queixando-se de fadiga e perda de peso. Fizemos o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica, após a realização dos devidos exames complementares. Foi tratado com radioterapia do baço com remissão da enfermidade. Em dezembro de 1958 teve nova queda, com hemorragia subcutânea. Foi reinternado em março de 1959, ocasião em que as provas de coagulação foram realizadas.

Hemoglobina	— 11,3 gr%
Leucócitos	— 32.000 por mm ³
Plaquetas	— 294.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 22 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 5 minutos
Tempo de protrombina	— 60%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas

Tempo de retração do coágulo
em óleo — 27 minutos
Plaquetas aderentes — 251.000 por mm³
Índice de aderência — 1,62
Dosagem da heparina — 180 gamas

Teste de geração da tromboplastina (figura 6)

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0
2	15,8	+ 35,0	+ 35,0
3	12,8	23,4	+ 35,0
4	12,6	13,2	37,5
5	13,2	12,2	21,2
6	13,9	11,0	16,1

Tempo de incubação (minutos)	4	5	6	7
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0
2	19,2	24,9	30,0	+ 35,0
3	13,0	14,9	16,0	22,4
4	11,7	14,7	16,8	14,8
5	15,2	15,2	17,5	12,5
6	13,5	14,9	17,1	12,6

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 4 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas ao meio
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 4 vezes
- 6 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 6 vezes

- 7 — Geração da tromboplastina do contrôlê; plaquetas diluídas 1 1/2 vezes
 Contrôlê — J.S. (estudante de medicina)
 Contagem de plaquetas na solução:
 paciente — 1.300.000 por mm³
 contrôlê 392.000 por mm³

COMENTÁRIOS

O paciente apresenta um típico defeito qualitativo das plaquetas, evidenciado no teste de geração da tromboplastina.

CASO XIX

G.C., 80 anos, branco, masculino. Em janeiro de 1958 compareceu ao ambulatório, pela primeira vez, quando estabelecemos o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica. Foi tratado com transfusões sanguíneas e myle-ran. Em dezembro do mesmo ano foi internado com prostatismo, ocasião em que se submeteu a uma prostatectomia transuretral, sem complicações post-operatórias. As provas de coagulação foram realizadas 8 dias após cirurgia. Nunca teve manifestações hemorrágicas.

Hemoglobina	— 11,7 gr%
Leucócitos	— 9.850 por mm ³
Plaquetas	— 144.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 27 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 5 minutos e 30 segundos
Tempo de protrombina	— 91%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 34 minutos
Plaquetas aderentes	— 156.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,3
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 2+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4
1	+ 35,0	73,0	+ 35,0	+ 35,0
2	37,0	+ 35,0	28,5	+ 35,0
3	18,8	+ 35,0	16,6	+ 35,0
4	13,1	21,0	13,7	27,7
5	11,3	13,1	11,5	14,8
6	10,2	12,0	11,3	11,4

Tempo de incubação (minutos)	5	6
1	+ 35,0	78,0
2	+ 35,0	80,0
3	+ 35,0	+ 35,0
4	28,0	+ 35,0
5	19,9	18,4
6	16,6	16,5
7	12,5	—
8	12,9	14,5

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 3.5 vezes
 - 6 — Geração da tromboplastina do controle; plaquetas diluídas 1.5 vezes
- Controle — P.B. (estudante de medicina)
- Contagem de plaquetas na solução:
- paciente — 891.000 por mm³
- controle — 358.000 por mm³

COMENTÁRIOS

O paciente nunca apresentou manifestações hemorrágicas, todavia, o teste de geração da tromboplastina demonstrou um defeito qualitativo das plaquetas.

CASO XX

H.F., 73 anos, branca, feminina. Gozou saúde até julho de 1958, quando notou aparecimento de anorexia e dispnéia. Quatro meses depois extraiu vários dentes, sangrando excessivamente e em data posterior surgiu púrpura das extremidades e boca. Foi internada em fevereiro de 1959, quando os exames complementares realizados estabeleceram os diagnósticos de leucemia mielocítica crônica e hérnia do hiato. Nesta internação drenou um abscesso estafilocócico do braço direito, o que se seguiu de hemorragia acentuada, durante mais de 2 dias, requerendo transfusão de sangue. Após a alta, sentiu-se bem por 3 semanas, quando foi reinternada devido a hemorragia gastrointertinal. Esta durou 22 dias, requerendo 32 (16 litros) transfusões de sangue. As provas de coagulação foram realizadas no primeiro dia desta hospitalização, antes de qualquer tratamento. Até junho de 1959 teve várias internações por hemorragia no tubo digestivo. Foi tratada com anti-ácidos, premarin, esteróides, 6-mercaptopurina e transfusões sanguíneas, sem resultados apreciáveis

Abril de 1959

Hemoglobina	— 2,8 gr%
Leucócitos	— 3.080 por mm ³
Plaquetas	— 29.000 por mm ³

Tempo de coagulação	— 12 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	-- + 15 minutos
Tempo de protrombina	— 37% do normal
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em 4 horas
Plaquetas aderentes	— 6.400 por mm ³
Índice de aderência	— 0,81 (4 dias após internação)

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	+ 73,0	15,1	81,0	15,9
2	33,2	+ 35,0	9,9	70,0	15,4
3	24,8	+ 35,0	10,6	+ 35,0	13,6
4	26,5	21,0	11,3	77,0	17,2
5	28,6	13,1	11,9	+ 35,0	16,4
6	28,9	12,2	11,9	53,2	18,3

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas concentradas 9 vezes
- Controle — P.B. (estudante de medicina)
 Contagem de plaquetas na suspensão:
 paciente — 8.000 por mm³
 controle — 358.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Apresentava a paciente uma plaquetopenia acentuada com hemorragia severa. O teste de geração da tromboplastina foi anormal, demonstrando uma deficiência quan-

titativa das plaquetas do doente. Observamos que a mistura plaquetas do contrôlo-reagentes do paciente produziu a mais rápida geração da tromboplastina, sugerindo a presença de um “fator de coagulação” no sangue do enfermo que procuraria compensar a deficiência plaquetária.

CASO XXI

P.P., 62 anos, branco, masculino. Gozava saúde até o início de 1956, quando apresentou sinais de anemia. Compareceu ao ambulatório e o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica foi feito após realização dos exames complementares. Foi tratado com myleran com remissão da doença. Em janeiro de 1957 fez uma biopsia de faringe, com suspeita diagnóstica de câncer, tendo o resultado sido negativo. Não teve hemorragia no post-operatório. As provas de coagulação foram realizadas em maio de 1959, época em que a doença estava evoluindo para a fase aguda. Nunca apresentou manifestações hemorrágicas.

Hemoglobina	— 9,1 gr% (junho de 1959)
Leucócios	— 55.000 por mm ³ (junho de 1959)
Plaquetas	— 105.000 por mm ³ (junho de 1959)
Tempo de coagulação	— 16 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 3 minutos
Tempo de protrombina	— 91%
Retração do coágulo	— completa
Tempo de retração do coágulo em óleo	— 25 minutos
Plaquetas aderentes	— 76.000 por mm ³
Índice de aderência	— 1,03
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 35,0	72,0	+ 35,0
2	34,2	+ 35,0	13,5	+ 35,0	33,1
3	12,9	28,3	8,5	+ 35,0	15,6
4	10,1	14,6	8,7	39,0	14,0
5	11,1	9,7	9,6	19,9	11,4
6	10,5	8,3	8,0	12,6	12,0

Tempo de incubação (minutos)	6	7	8	9
1	+ 35,0	+ 35,0	+ 26,0	+ 35,0
2	+ 35,0	34,4	29,1	+ 35,0
3	27,7	16,3	11,2	28,9
4	13,6	10,9	8,3	16,5
5	8,6	10,3	8,4	11,5
8	9,3	10,9	8,8	11,5

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
- 2 — Geração da tromboplastina do controle
- 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
- 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
- 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 2 vezes
- 6 — Geração da tromboplastina do controle com o substrato do paciente
- 7 — Geração da tromboplastina do controle com plasma-alumina do paciente
- 8 — Geração da tromboplastina do controle com sêro do paciente
- 9 — Geração da tromboplastina do paciente com sêro do controle

Contrôle — J. Mc.D. (estudante de medicina)

Contagem de plaquetas na suspensão:

paciente — 502.000 por mm³

contrôle — 706.000 por mm³

COMENTÁRIOS

O paciente nunca apresentou manifestações hemorrágicas na evolução da doença. O teste de geração da tromboplastina sugere a existência de um “fator de coagulação” no sêro do paciente (do qual já discutimos anteriormente).

CASO XXII

Cl. M., 50 anos, branco, masculino. Gozava saúde até dezembro de 1956, quando compareceu ao Hospital queixando-se de fraqueza. Fizemos o diagnóstico de leucemia mielocítica crônica após a realização do hemograma e mielograma. Foi tratado com myleran, com remissão da doença. Nunca apresentou manifestações hemorrágicas. As provas de coagulação foram realizadas em junho de 1959.

Hemoglobina	— 12,6 gr%
Leucócitos	— 16.000 por mm ³
Plaquetas	— 140.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 13 minutos e 30 segundos
Tempo de sangria (Ivy)	— 5 minutos
Tempo de protrombina	— 100%
Retração do coágulo	— completa em 2 horas
Tempo de retração do coágulo em óleo	— nenhuma em 2 horas
Queda dos eritrócitos em 24 horas	— 1+

Teste de geração da tromboplastina

Tempo de incubação (minutos)	1	2	3	4	5
1	16,1	33,3	14,7	33,1	39,0
2	10,0	10,8	8,9	11,1	13,2
3	10,1	9,5	9,2	10,7	11,2
4	10,2	9,4	10,0	12,2	11,3
5	10,2	8,9	9,6	10,9	11,3
6	10,9	10,2	10,1	10,9	12,0

Tempo de incubação (minutos)	6	7	8
1	23,0	20,3	29,2
2	10,9	9,8	9,7
3	9,1	9,0	11,1
4	10,3	8,8	11,8
5	10,6	8,9	10,8
6	10,8	9,4	10,3

- 1 — Geração da tromboplastina do paciente
 - 2 — Geração da tromboplastina do controle
 - 3 — Geração da tromboplastina do paciente com plaquetas do controle
 - 4 — Geração da tromboplastina do controle com plaquetas do paciente
 - 5 — Geração da tromboplastina do paciente; plaquetas diluídas 2 vezes
 - 6 — Geração da tromboplastina do controle com plasma-alumina do paciente
 - 7 — Geração da tromboplastina do controle com sêro do paciente
 - 8 — Geração da tromboplastina do paciente com sêro do controle
- Contrôle — M.H. (técnica de laboratório)
 Contagem de plaquetas na suspensão:

paciente — 373.000 por mm³
contrôle — 564.000 por mm³

COMENTÁRIOS

Paciente com doença em remissão sem nunca ter tido manifestações hemorrágicas. As provas de coagulação foram normais (exceto o tempo de retração do coágulo em óleo). O teste de geração da tromboplastina sugere a existência de um “fator de coagulação” no sôro do paciente (do qual já discutimos anteriormente).

CASO XXIII

J.W., 73 anos, branca, feminina. Foi internada em outubro de 1956, com história de melena de 2 semanas de duração. Estabelecemos os diagnósticos de policitemia vera e úlcera duodenal, após a realização dos necessários exames complementares. Devido à recorrência da hemorragia do tubo digestivo a paciente se submeteu a uma gastrectomia subtotal em novembro do mesmo ano, com um post-operatório sem complicações. Passou bem até fevereiro de 1959, quando notou o aparecimento de hemorragias subcutâneas. Fizemos então, o diagnóstico de mielose megacariocítica e realizamos as provas de coagulação. Foi tratada com myleran com melhora do quadro clínico.

Eritrócitos	— 4.930.000 por mm ³
Hemoglobina	— 9,2 gr%
Leucócitos	— 45.000 por mm ³
Plaquetas	— 2.242.000 por mm ³
Tempo de coagulação	— 10 minutos e 30 segundos
Tempo de sangria	— 4 minutos
Tempo de sangria (Ivy)	— 5 minutos
Tempo de protrombina	— 69%
Retração do coágulo	— completa

CONCLUSÕES

Com base em nosso estudo clínico pudemos concluir:

1 — A incidência das manifestações hemorrágicas nas leucemias crônicas é de 52%, maior do que a observada por outros autores.

2 — São mais freqüentes e severas as hemorragias na leucemia mielocítica crônica (71%) do que na leucemia linfocítica crônica (42%).

3 — Os tipos de hemorragia mais freqüentes nas leucemias crônicas são: subcutâneas, epistaxes e gastro-enterorragias. As hipermenorréias, tão freqüentes em outras hemopatias, são raras nas leucemias crônicas (3%).

4 — As hemorragias podem surgir com qualquer número de plaquetas, porém são mais freqüentes quando há diminuição. As hemorragias severas incidem mais comumente quando há plaquetopenia.

5 — Não observamos nenhuma relação entre a intensidade da hemorragia e o número de leucócitos em nossos casos de leucemia linfocítica crônica, enquanto que, nos pacientes com leucemia mielocítica crônica com hemorragia severa observamos mais freqüentemente uma leucocitose exagerada. A elevação brusca dos leucócitos na leucemia mielocítica pode ser acompanhada por fenômenos hemorrágicos severos, bem como a diminuição brusca, por cessação de hemorragia prolongada.

6 — É alta a incidência de hemorragia (95%) nos pacientes com leucemia mielocítica que evoluem para a fase aguda.

Com base em nosso estudo de laboratório concluímos:

1 — Continua sem resposta definitiva o problema da hipocoagulabilidade sanguínea das leucemias crônicas.

2 — Não existe uma prova de coagulação ideal que possa predizer se um paciente terá ou não hemorragia, uma vez que pode haver uma prova anormal sem hemorragia e hemorragia com provas normais.

3 — Não encontramos uma relação direta entre a presença das manifestações hemorrágicas e as provas de coagulação utilizadas em rotina.

4 — Em nenhum caso observamos anticoagulante circulante. As alterações encontradas no estudo do fibrinogênio não tiveram nenhum significado clínico.

5 — As manifestações hemorrágicas são menos frequentes quando as plaquetas aderentes são normais ou diminuídas com o índice de aderência aumentado, enquanto que, são mais frequentes com as plaquetas aderentes diminuídas ou aumentadas, com o índice de aderência diminuído ou normal. O índice de aderência elevado sem trombose, pode ser uma expressão de um defeito qualitativo das plaquetas.

6 — Demonstramos um defeito quantitativo das plaquetas nos casos de leucemia linfocítica crônica em que o teste de geração da tromboplastina foi anormal. Entre os pacientes com leucemia mielocítica crônica, o defeito qualitativo foi mais frequente.

7 — O teste de geração da tromboplastina sugere a existência de um “fator” poderoso no sangue de alguns pacientes, o qual seria capaz de acelerar a geração da tromboplastina. Este “fator” se encontra mais freqüentemente no sôro. Sua função não ficou estabelecida, provavelmente é uma tentativa do mecanismo de coagulação para compensar a deficiência plaquetária. É possível que se trate de um fator novo, até agora desconhecido, ou de um dos fatores de coagulação conhecido, porém aumentado de atividade.

CONCLUSIONS

From our clinical study, we could arrive at the following conclusions:

- 1 — The incidence of hemorrhagic tendencies in chronic leukemia was found to be 52%. It was greater than that of other authors.
- 2 — The hemorrhagic tendencies are more frequent and severe among the patients with chronic myelocytic leukemia (71%) than chronic lymphocytic leukemia (42%).
- 3 — The subcutaneous hemorrhage, epistaxis and gastrointestinal bleeding are the most common types of blood loss in chronic leukemia. Menorrhagia, frequently seen in other blood diseases, was rarely observed in chronic leukemia (3%).
- 4 — Bleeding can occur with any platelet level, but it is seen more frequently with low levels. Severe blood loss is more common when thrombocytopenia is present.
- 5 — We did not find any relationship between hemorrhage and white blood cell count in chronic lymphocytic leukemia. Marked leukocytosis was seen more frequently among the patients with chronic myelocytic leukemia with severe blood loss. Rapidly rising number of leukocyte counts in myelocytic leukemia can be followed by severe hemorrhagic tendencies, as well as, sudden drop in the leu-

kocyte counts can be followed by cessation of prolonged hemorrhage.

- 6 — The incidence of hemorrhage is very high (95%) among the patients in the acute phase of myelocytic leukemia.

From our laboratory study, we could arrive at the following conclusions:

- 1 — The problem of hypocoagulability of the blood in the chronic leukemia remains without a definite answer.
- 2 — There is no ideal test to predict which patient will bleed, once it is commonly seen an abnormal test without hemorrhage and hemorrhage with normal tests.
- 3 — We did not observe any relationship between hemorrhagic tendencies and the coagulation tests commonly used in routine.
- 4 — We did not find any circulating anticogulant in our cases of chronic leukemia. The fibrinogen changes, noted in some patients, were not clinically significant.
- 5 — The hemorrhagic tendencies are unfrequent when the adhesive platelets are normal or diminished with the adhesive index increased, conversely, they are frequent with the adhesive platelet diminished or increased with the adhesive index diminished or normal. Markedly increased adhesive index without thrombosis may be an expression of qualitative platelet deficiency.
- 6 — Among our patients with chronic lymphocytic leukemia and abnormal thromboplastin generation test we found only quantitative platelet deficiency. Among the patients with chronic myelocytic leu-

kemia the qualitative platelet defect was seen more frequently.

- 7 — The thromboplastin generation tests suggest that some patients may have one strong thromboplastin generation accelerator "factor". It was observed more frequently in the serum of the checked patients. The function of the "factor" was not well established: it may represent an attempt of the coagulation mechanism to compensate the platelet deficiency. It may be a new "factor", not reported until now, or a known clotting factor with increased activity.

REFERÊNCIAS

- 1 — Alexander, B. (1959) — "Clotting factor VII (proconvertin): synonymy, properties, clinical and clinicolaboratory aspects", *New England J. of Med.*, 260:1218-1222.
- 2 — Stefanini, M. e Dameshek, W. (1955) — "The hemorrhagic disorders, a clinical and therapeutic approach", Grune & Stratton, New York.
- 3 — Aggeler, P. M., White, S. G., Glendening, M. B., Page, E. W., Leake, T. B. e Bates, G. (1952) — "Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency: a new disease resembling hemophilia", *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 79:692-694.
- 4 — Biggs, R., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. V., Pitney, W. R. e Merkey, C. (1952) — "Christmas disease — a condition previously mistaken for hemophilia", *Brit. Med. J.*, 2:1378-1382.
- 5 — Rosenthal, R. L., Dreskin, O. H., Rosenthal, N. (1953) — "New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor", *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 82:171-174.
- 6 — Rosenthal, R. L. (1954) — "Hemophilia and hemophilia-like diseases caused by deficiencies of plasma thromboplastin factors: antihemophilic globulin (AGH), plasma thromboplastin component (PTC) and plasma thromboplastin antecedent (PTA)", *Am. J. Med.*, 17:57-69.
- 7 — Rosenthal, R. L., Dreskin, O. H. e Rosenthal, N. (1955) — "Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency: clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease", *Blood*, 10:120-131.

- 8 — Jim, R. T. S. e Goldfein, S. (1957) — "Hageman trait (Hageman factor deficiency)", *Am. J. Med.*, 23:824-831.
- 9 — Hougie, C., Barrow, E. M. e Graham, J. B. (1957) — "Stuart clotting defect. I. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogenous group heretofore called "stable factor" (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency", *J. Clin. Invest.*, 36:485-496.
- 10 — Graham, J. B., Barrow, E. M. e Hougie, C. (1957) — "Stuart clotting defect. II. Genetic aspects of a "new" hemorrhagic state", *J. Clin. Invest.*, 36:497-503.
- 11 — Spaet, T. H., Ratnoff, O. D., Graham, J. B., Schulman, I. e Rosenthal, R. L. (1958) — "Depletion of plasma thromboplastin factor D deficiency", *J. Lab. & Clin. Med.*, 52:634-640.
- 12 — Chirico, A. M. e McElfresh, A. E. (1957) — "A possible thromboplastin deficiency occurring in five siblings", *Blood*, 12:933-941.
- 13 — Major, R. H. (1955) — "Classic descriptions of disease", Charles C. Thomas, Springfield, III., 3a. edição.
- 14 — Dameshek, W. e Gunz, F. (1958) — "Leukemia", Grune & Stratton, New York.
- 15 — Schwartz, E. E. e Upton, A. C. (1958) — "Factors influencing the incidence of leukemia: special consideration of the role of ionizing radiation", *Blood*, 13:845-864.
- 16 — Wintrobe, M. M. (1956) — "Clinical hematology", Lea & Febiger, Philadelphia, 4a. edição.
- 17 — Miale, J. B. (1958) — "Laboratory medicine — Hematology", The C. V. Mosby Company, Saint Louis, Mo.
- 18 — Jamra, M. e Amaral, A. (1957) — "Incidência de leucemia na área de São Paulo", *Revista do Hospital das Clínicas*, 12:230-233. Resumo do *Blood*, 13:914.
- 19 — Farber, S. e Klein, E. (1957) — "The nature and control of bleeding in acute leukemia and other thrombocytopenic states", *Ann. Pedaet. Fenniae*, 3:348-362.
- 20 — Kirshbaum, J. D. e Preuss, F. S. (1943) — "Leukemia. A

- clinical and pathologic study of one and twenty-three fatal cases in a series of 14,400 necropsies", *Arch. Int. Med.*, 71:777. Citação de Dameshek, W. e Gunz, F. (1958) — "Leukemia", Grune & Stratton, New York.
- 21 — Goldhamer, S. M. e Barney, B. F. (1936) — "Myelogenous leukemia with cutaneous involvement", *JAMA*, 107:1041. Citação de Dameshek, W. e Gunz, F. (1958) — "Leukemia", Grune & Stratton, New York.
 - 22 — Blackburn, E. K. e Daniel, E. B. (1957) — "Serious hemorrhage after partial gastrectomy in unsuspected chronic myeloid leukemia", *Brit. M. J.*, 2:1476.
 - 23 — Zelman, S. (1959) — Comunicação pessoal.
 - 24 — Martins, J. M., Wilson, S. J. e Larsen, W. E. — "Hemorrhagic complication following surgery in patients with chronic leukemia", trabalho a ser publicado.
 - 25 — Minot, G. R. e Buckman, T. E. (1925) — "The blood platelet in the leukemias", 169:477-485.
 - 26 — Freeman, G. e Hyde, J. S. (1952) — "Roles of prothrombin activity, heparin-prothrombin titer and platelet concentration in bleeding of leukemia", *Blood*, 7:311-325.
 - 27 — Aggeller, P. M., Howard, J. e Lucia, S. P. (1946) — "Platelet counts and platelet function", *Blood*, 1:471-496.
 - 28 — Hardisty, R. M. e Wolff, H. H. (1955) — "Haemorrhagic thrombocythaemia: a clinical and laboratory study", *Brit. J. Haemat.*, 5:390-405.
 - 29 — Spaet, T. H., Bauer, S. e Melamed, S. (1956) — "Hemorrhagic thrombocythemia — A blood coagulation disorder", *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 98:377-383.
 - 30 — Levinson, B., Jones, R. S., Wintrobe, M. M. e Cartwright, G. E. (1958) — "Thrombocythemia and pulmonary intra-alveolar coagulum in a young woman", *Blood*, 13:959-971.
 - 31 — Perry, S. (1957) — "Coagulation defects in leukemia", *J. Lab. & Clin. Med.*, 50:229-241.
 - 32 — Bigelow, F. S. (1954) — "Serotonin activity in blood", *J. Lab. & Clin. Med.*, 43:759-773.

- 33 — Hardisty, R. M. e Stacey, R. S. (1957) — "Platelet 5-hydroxytryptamine (HT) in disorders of the blood", *Brit. J. Haemat.* 3:292-298.
- 34 — Freeman, G. e Buckley, E. S., Jr. (1954) — "Serum polysaccharide and fever in thrombocytopenic bleeding of leukemia", *Blood*, 9:586-594.
- 35 — Freeman, G. (1952) — "The anticogulant effect of bacterial polysaccharides in normal and thrombocytopenic plasma of leukemia", *Blood*, 7:235-242.
- 36 — Fritz, R. D., Forkner, C. E., Freireich, E. J., Frei, E. e Thomas, L. B. (1959) — "The association of fatal intracranial hemorrhage and "blastic crisis" in patients with acute leukemia", *New England J. Med.*, 261:59-64.
- 37 — Soulier, J. P. e Dausset, J. (1950) — "Les troubles de la crase sanguine dans les leucémies aiguës. Étude biologique et thérapeutique", *Sang*, 21:602-609.
- 38 — Samama, M. e Colombani, J. (1956) — "Les temps de Quick et ses facteurs au cours des leucoses", *Sang*, 27:304-314.
- 39 — Chevallier, P. (1953) — "Les hémorragies des leucémies myéloïdes", *Bull. Acad. Nat. Med.*, 137:528-533.
- 40 — Van Creveld, S. (1957) — Comunicação pessoal a Perry, S. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 50:229-241.
- 41 — Lewis, J. H., Burchenal, J. H., Ellison, R. R., Ferguson, J. H., Palmer, J. H., Murphy, M. L. e Zucker, M. B. (1957) — "Studies of hemostatic mechanisms in leukemia and thrombocytopenia", *Am. J. Clin. Path.*, 28:433-446.
- 42 — Croizat, P. e Favre-Gilly, J. (1949) — "Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies. À propos de 12 cas de thrombocytopénie et d'un cas de fibrinopénie", *Sang*, 20:417. Citação de Dameshek, W. e Gunz, F. (1958) — "Leukemia", Grune & Stratton, New York.
- 43 — Cooperberg, A. A. e Neiman, G. (1955) — "Fibrinogenopenia and fibrinolysis in acute myelogenous leukemia", *Ann. Int. Med.*, 42:706-711.

- 44 — Pisciotta, A. V. e Schultz, E. J. (1955) — "Fibrinolytic purpura in acute leukemia", *Am. J. Med.*, 19:824-828.
- 45 — Crosby, W. H., Munn, J. I. e Furth, W. H. (1954) — "Standardizing a method for clinical hemoglobinometry", *U. S. Armed Forces J.*, 5:693. Citação do livro de técnicas de laboratório do Kansas University Medical Center.
- 46 — Lee, R. e White, P. D. (1913) — "A clinical study of the coagulation time of the blood", *Am. J. Med. Sc.*, 145:495-503.
- 47 — Ivy, A. C., Shapiro, P. R. e Melnick, P. (1932) — "The bleeding tendency in jaundice", *Surg., Gyn. & Obst.*, 60:781-784. Citação de Stefanini, M. e Dameshek, W. (1955) — "The hemorrhagic disorders, a clinical and therapeutic approach", Grune & Stratton, New York.
- 48 — Quick, A. J. (1935, 1939, 1945) — "Determination of the prothrombin", *Am. J. Med. Sc.*, 190:501; *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 42:788; *Am. J. Clin. Path.*, 15:560. Citação de Wintrobe, M. M. (1956) — "Clinical hematology", Lea & Febiger, Philadelphia, 4a. edição.
- 49 — Wilson, S. J., Heath, H. E. e Larsen, W. E. (1958) — "Polycythemia vera — study of coagulation abnormality, both thrombotic and hemorrhagic", *J. of Kansas Med. Society*, 59:90-92.
- 50 — Hirshboeck, J. S. (1948) — "The effect of operation and illness on clot retraction: description of a new method", *J. Lab. & Clin. Med.*, 33:347-355.
- 51 — Bell, W. N. e Imber, I. (1957) — "A thromboasthenic syndrome associated with hyperheparinemia", *Ann. Int. Med.*, 46:537-545.
- 52 — Allen, J. G., Moulder, P. V., Elghammer, R. M., Grossman, B. J., McKeen, C. L., Sanderson, M., Egner, W. e Crosbie, J. M. (1949) — "A protamine titration as an indication of a clotting defect in certain hemorrhagic states", *J. Lab. & Clin. Med.*, 34:473-476.
- 53 — Greenberg, D. M. e Mirolubova, T. N. (1936) — "Modifications in the colorimetric determinations of the plasma pro-

- teins by the Folin phenol reagent", *J. Lab. & Clin. Med.* 21:431. Citação de Wilson, S. J., Heath, H. E. e Larsen, W. E. (1958) — "Polycythemia vera — study of coagulation abnormality, both thrombotic and hemorrhagic", *J. of Kansas Med. Society*, 59:90-92.
- 54 — Moolten, S. E. e Vroman, L. (1949) — "The adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and hemorrhagic disorders. I. Measurement of platelet adhesiveness by glass-wool filter", *Am. J. Clin. Path.*, 19:701-709.
- "Adhesiveness of blood platelet in thromboembolism and hemorrhagic disorders. II. Diagnostic and prognostic significance of platelet adhesiveness", *Am. J. Clin. Path.*, 19:814-826.
- 56 — Biggs, R. e Douglas, A. S. (1953) — "The thromboplastin generation test", *J. Clin. Path.*, 6:23-29.
- 57 — Miale, J. B. e Wilson, M. P. (1956) — "Studies on the thromboplastin generation test. I. Method and clinical application", *Am. J. Clin. Path.*, 26:969-983.
- 58 — Miale, J. B. e Wilson, M. P. (1956) — "Studies on the thromboplastin generation test. II. Basic mechanisms and theoretical aspects", *Am. J. Clin. Path.*, 26:984-997.
- 59 — Miale, J. B. e Garrett, V. R. (1957) — "Studies on the thromboplastin generation test. III. The effect of dilution, storage and concentration of platelets", *Am. J. Clin. Path.*, 27:701-706.
- 60 — Azar, H. A., Hill, W. T. e Osserman, E. F. (1957) — "Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma-type serum proteins", *Am. J. Med.* 23:239-249.
- 61 — Rogers, J. (1958) — "Menstruation and systemic disease", *New England J. Med.*, 259:770-775.
- 62 — Miale, J. B. (1959) — Comunicação pessoal.
- 63 — Budtz-Olsen, O. E. (1951) — "Clot retraction", Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 64 — Stefanini, M. (1959) — Comunicação pessoal.
- 65 — Collins, I. S. (1955) — "The stability of coagulation factors

- in stored blood", Med. J. Australia, 2:718-724. Resumo do Blood, 12, jan. 1957.
- 66 — Wagner, R. H., Langdell, R. D., Richardson, B. A., Farrell, R. A. e Brinkhous, K. M. (1957) — "Antihemophilic factor (AHF): plasma levels after administration of AHF preparations to hemophilic dogs", Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 96:252-255.
- 67 — Rapoport, S. I., Ames, S. B. e Mikkelsen, S. (1959) — "The levels of antihemophilic globulin and proaccelerin in fresh and bank blood", Am. J. Clin. Path., 31:297-304.
- 68 — Landgdell, R. D., Wagner, R. H. e Brinkhous, K. M. (1955) — "Antihemophilic factor (AHF) levels following transfusions of blood, plasma and plasma fractions", Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 88:212-215.

Í N D I C E

Agradecimentos	7
Advertência	9
Capítulo I — Introdução	13
Capítulo II — Material e métodos	19
Capítulo III — Estudo clínico	29
Capítulo IV — Resultados dos estudos de laboratório	45
Capítulo V — Discussão	63
Casuística	73
Conclusões	119
Conclusions	123
Referências	127

*O presente trabalho foi composto
e impresso nas oficinas gráficas da
Imprensa Universitária do Ceará*