

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ADA ROHEN DUARTE

**LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: CONSEQUÊNCIAS NA HEMOSTASIA
SECUNDÁRIA**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ADA ROHEN DUARTE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara

RIO DE JANEIRO
2025

ADA ROHEN DUARTE

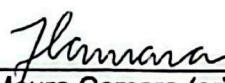
**LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: CONSEQUÊNCIAS NA HEMOSTASIA
SECUNDÁRIA**

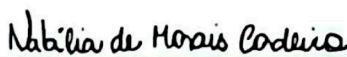
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara

Aprovada em:
Barra da Tijuca, 13 de junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Fábio de Moura Camara (orientador)


Prof. Natália de Moraes Cordeiro


Daniele de Castro Alves Faria
Laboratório de Análises Clínicas H.M.S.A.
Mat. 12/229303-3
CBBio 50448/02
Prof. Danielle de Castro Alves Faria

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a Deus. Sem Ele, eu jamais conseguiria qualquer coisa na minha vida; eu nem estaria aqui hoje, viva, se não fosse por Ele.

À minha mãe, por estar sempre comigo, me apoiando, me incentivando, se desdobrando para me ajudar. Obrigada por todo o esforço!

Ao meu orientador, por toda a paciência, por compartilhar seu conhecimento comigo e por toda a ajuda nesse processo.

À minha amiga Karla, que primeiro foi minha monitora de Hematologia, depois se tornou minha amiga e vem me ajudando em tantas coisas desde então.

À minha preceptora Danielle, por sempre compartilhar seu conhecimento comigo e por me incentivar a ser, cada vez mais, uma profissional melhor.

À minha professora de TCC, Thuany, sempre tão atenciosa.

Eu admiro muito cada um de vocês. Obrigada por tudo!

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Principais causas de morte.....	13
Gráfico 2: Tempo médio das causas de morte.....	14
Gráfico 3: Fatores de influência na morte precoce.....	15
Gráfico 4: Taxa de incidência da CIVD.....	16
Gráfico 5: Taxa de sobrevida.....	17
Gráfico 6: Sobrevida livre de recidiva.....	18

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA.....	11
3. RESULTADOS.....	13
4. DISCUSSÃO.....	19
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: CONSEQUÊNCIAS NA HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

Ada Rohen Duarte¹

Fábio de Moura Camara²

RESUMO

A Leucemia Promielocítica Aguda é um subtipo de Leucemia Mieloide Aguda, que representa 10% a 15% dos casos de LMA. Caracterizada por uma coagulopatia agressiva relacionada a coagulação intravascular disseminada. O ATRA, apesar de seus benefícios, também pode desenvolver a Síndrome de Diferenciação nos pacientes, levando-os a óbito. Existem alguns estudos que utilizam a Trombomodulina Solúvel Recombinante na tentativa de melhora da CIVD e das hemorragias nesses pacientes. O objetivo desse estudo é mostrar toda a complicação que essa doença apresenta e apontar um novo possível recurso.

Palavras-chave: Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Hemostasia. ATRA. ATO. Trombomodulina solúvel recombinante. LPA SD.

ABSTRACT

Acute Promyelocytic Leukemia is a subtype of Acute Myeloid Leukemia, which represents 10% a 15% of AML cases. Characterized by an aggressive coagulopathy related to disseminated intravascular coagulation. ATRA, despite its benefits, can also develop Differentiation Syndrome in patients, leading them to death. There are some studies that use Recombinant Soluble Thrombomodulin in attempt to improve CID and hemorrhages in these patients. The objective of this study is to show all the complication that this disease presents and point out a new possible resource.

Keywords: Acute promyelocytic leucemia (APL). Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). Hemostasis. ATRA. ATO. recombinant soluble Thrombomodulin. APL SD.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Farmácia – especialista em análises clínicas.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um dos subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA), representando de 10% a 15% dos casos. (Ylmaz, Kantarjian, Ravandi, 2021)

Caracterizada pela translocação t(15;17), gerando a fusão do gene PML (leucemia promielocítica) no cromossomo 15, com o gene do receptor do ácido retinóico alfa (RARA) no cromossomo 17, atuando como um repressor transcricional, fazendo com que seja inibida a diferenciação mieloide. (Iyer *et al.*, 2023). Levando à expansão clonal dos promielócitos. (Hermesen e Hambley, 2023)

Os dois principais subtipos citológicos reconhecidos na LPA são: leucemia promielocítica hipergranular clássica (M3) e a leucemia promielocítica hipogranular ou microgranular variante (M3v).

Tanto na forma clássica quanto na forma variante, apresentam-se com núcleo bilobulado, excêntrico.

A forma clássica apresenta bastantes granulações grosseiras (primárias), alguns numerosos bastonetes de Auer. E em alguns casos, torna-se difícil distinguir o núcleo do citoplasma justamente pela quantidade e tamanho dos grânulos citoplasmáticos.

A forma variante apresenta-se com grânulos finos, semelhantes a pó, não sendo possível vê-los no microscópio. (Gabiato *et al.*, 2023)

É caracterizada por uma apresentação inicial de 80% a 90% dos pacientes apresentando quadros de hemorragia mucocutânea, intracerebral ou intrapulmonar grave e/ou evento tromboembólico, (Hermesen e Hambley, 2023) relacionada a uma coagulopatia severa como a coagulação intravascular disseminada (CIVD) com hiperfibrinólise primária. (Iyer *et al.*, 2023)

A fibrinólise primária consiste no plasminogênio em sua forma ativa, que é a plasmina, através do tPA (ativador do plasminogênio tecidual) e uPA (uroquinase). A secundária é patológica, sendo observada na CIVD. Isso por conta da quebra do coágulo exógeno, numa ativação exacerbada de enzimas fibrinolíticas e/ou de estados inflamatórios aumentando a suscetibilidade proteolítica da fibrina.

Outro fator que pode promover a hiperfibrinólise é a quantidade acima do normal de plasmina para alfa2 – antiplasmina inibitória. Além disso, a LPA apresenta fatores de hiperfibrinólise secundária com baixos níveis de inibidor do ativador do plasminogênio – 1 (PAI-1), levando a diminuição de alfa2 – antiplasmina inibitória.

Anexina II, o receptor e ativador de tPA e uPA são extremamente expressos na superfície dos promielócitos, acarretando um aumento exorbitante mediado por anexina II na conversão/ativação dependente de uPA e tPA do plasminogênio em plasmina, que ocasionalmente seu propósito é compensar a trombose. Porém, nesse caso, gera o aumento do risco de hemorragia. (Hermesen e Hambley, 2023).

Os promielócitos da LPA superexpressam diversas citocinas, como a interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Tanto a IL-1 β quanto o TNF- α podem colaborar para hipercoagulabilidade. Isso porque eles aumentam a atividade do fator tecidual e o PAI-1. Foi visto que, em comparação com indivíduos normais, pacientes com LPA têm micropartículas geradas por várias células, elevadas no plasma, expressando fator tecidual e induzindo a formação difusa de trombina. Além de que os níveis de pró-coagulante do câncer na LPA são mais elevados, o que leva a ativação do fator X e o aumento da predisposição à trombose. (Sachin e Vikram, 2018). Apesar da hemorragia receber mais atenção, ser o maior alvo de preocupação quando debatida as características clínicas da LPA, é importante ter em mente que não é algo incomum, pacientes apresentarem complicações trombóticas envolvendo artérias, veias, microvasculaturas e grandes vasos. Estima-se que esses casos aconteçam na LPA em cerca de 10% (Sachin e Vikram, 2018).

O ATRA (ácido all-trans-retinóico), por volta dos anos 80, demonstrou indução maturacional e morfológica nos promielócitos na LPA (Yilmaz, Kantarjian e Ravandi, 2021). A indicação é que seja iniciada de forma imediata o tratamento com o ATRA quando se há suspeita de LPA (Infante *et al.*, 2023).

ATRA e ATO se mostraram extremamente eficazes nas taxas de remissão >90% com sobrevida a longo prazo superior a 80% (Sachin e Vikram, 2018) se tornando o subtipo mais curável de LMA (MacDougall *et al.*, 2021). Isso porque ambos são agentes diferenciadores, fazendo com que os promielócitos possam se diferenciar em granulócitos maduros (Jimenez *et al.*,

2020) fazendo com que a proteína PML-RARA seja degradada (Wang *et al.*, 2018).

Apesar de terem seus benefícios confirmados, pacientes em tratamento com ATRA e/ou ATO, podem desenvolver a síndrome de diferenciação (LPA SD), que anteriormente era chamada de síndrome do ácido retinóico.

Seus sintomas são variados, porém, os mais comuns são: febre, dispneia, hipotensão, ganho de peso >5kg, insuficiência renal aguda e radiografia torácica podendo apresentar infiltrados pulmonares ou derrame pericárdico ou derrame pleural (Stahl e Tallman, 2019).

Alguns estudos apoiam o uso de corticosteroides para prevenção da síndrome de diferenciação (Sanz *et al.*, 2019).

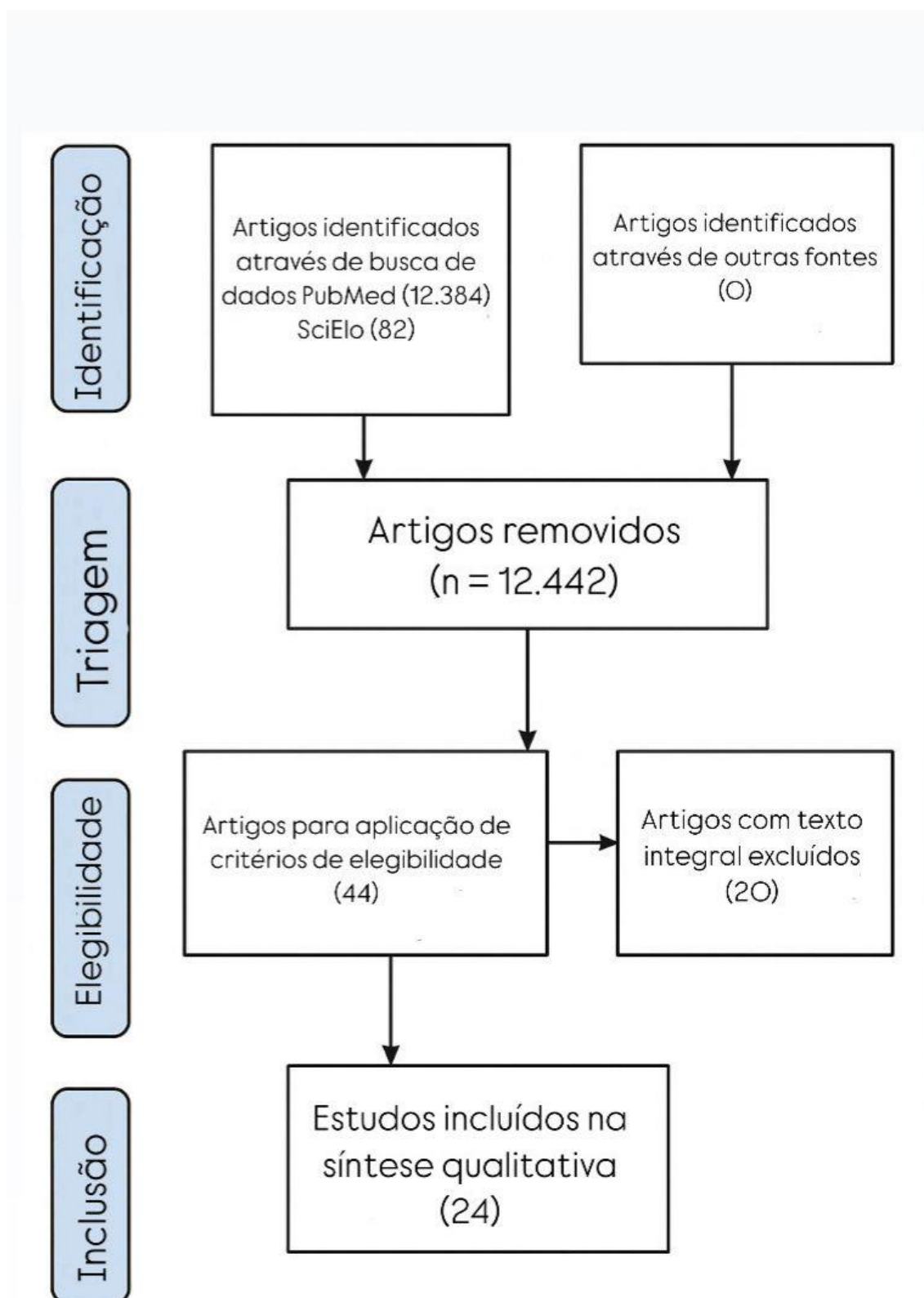
Acredita-se que isso pode acontecer devido um aumento na contagem de leucócitos durante o tratamento (Ryan, 2018).

No Japão, alguns ensaios clínicos foram realizados com a Trombomodulina solúvel recombinante no tratamento da CIVD, justamente por ser um anticoagulante também ativo contra inflamação, fibrinólise e danos endoteliais (Sanz *et al.*, 2019). Além de uma diminuição na morte hemorrágica em pacientes com LPA, apresentando a CIVD, também houve uma melhora nos marcadores de coagulopatia. Portanto, a Trombomodulina solúvel recombinante, tem sido estudada como uma forma de tratamento para a coagulopatia (Naymagon e Mascarenhas, 2020).

Este trabalho tem por objetivo analisar o comprometimento da coagulopatia de consumo causado pela LPA, provocando maior taxa de mortalidade, compreender o uso do ATRA no tratamento da LPA, considerando seus efeitos adversos, discutir a importância da coagulopatia da LPA, estabelecendo os critérios para sua urgência médica e documentar o uso da Trombomodulina solúvel recombinante, demonstrando sua eficácia.

2 METODOLOGIA

Nesta revisão de literatura qualitativa sistemática, na qual as buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e SciELO, foram utilizadas as palavras chaves como Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), Coagulação Intravascular disseminada (CIVD), Hemostasia, Coagulopatia, ATRA, ATO, Trombomodulina solúvel recombinante, LPA SD. Foram incluídos artigos publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em português e inglês. Após a exclusão de artigos nos seguintes critérios: idade, sexo, raça e artigos antes de 2014, o processo de seleção encontra-se representado no fluxograma a seguir.



3 RESULTADOS

Uma das complicações mais desafiadoras de serem diagnosticadas na LPA é a síndrome de diferenciação. Justamente por ter a apresentação de sinais e sintomas tão inespecíficos, como por exemplo, a febre, hipotensão, o ganho de peso >5kg. Consequentemente, sendo um dos motivos de extrema importância da equipe médica em avaliar atentamente e de forma rigorosa diariamente os pacientes com LPA (Stahl e Tallman, 2019).

O artigo de Stahl e Tallman, 2019, apresenta um estudo realizado com 183 pacientes, em que 90 pacientes apresentavam a síndrome de diferenciação moderada e 93 a síndrome de diferenciação grave. (Tabela 1)

TABELA 1: Sintomas de pacientes com LPA SD

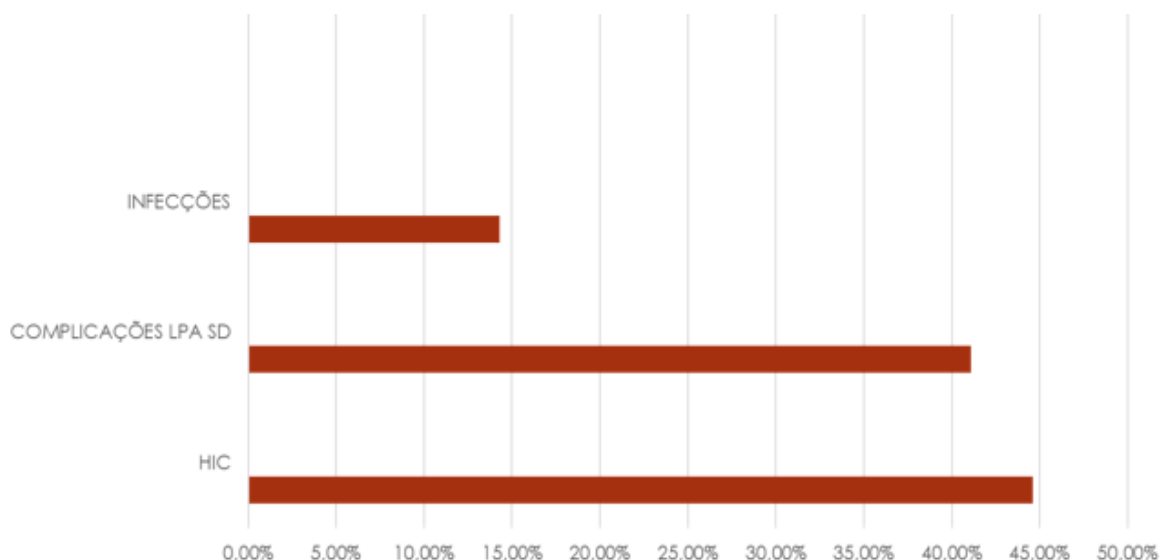
	SD MODERADA	SD GRAVE
	90 PACIENTES	93 PACIENTES
FEBRE	53%	74%
DISPNEIA	59%	95%
HIPOTENSÃO	12%	39%
EDEMA	53%	81%
DERRAME PLEURAL	27%	58%
DERRAME PERICÁRDICO	11%	23%
INSUFICIÊNCIA RENAL	9%	46%
GANHO DE PESO >5KG	38%	68%

Sintomas recorrentes da LPA SD e sua porcentagem em cada paciente do estudo realizado com a síndrome de diferenciação moderada vs síndrome de diferenciação grave.

Adaptado de Stahl e Tallman, 2019.

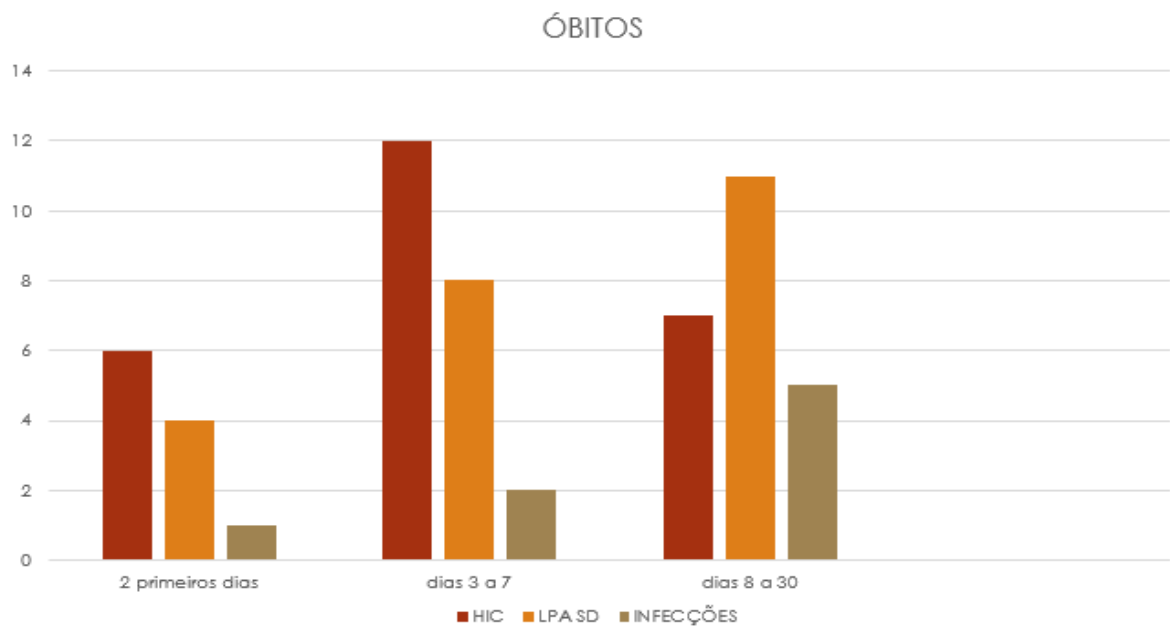
Foi realizado um estudo em Hong Kong de pacientes com LPA que se apresentaram no Queen Mary Hospital e outros hospitais regionais, cujo as principais causas de morte (gráfico 1) foram representadas e classificadas. E a média do tempo em que ocorreram e sua respectiva quantidade (gráfico 2). Ainda é relatado que não houve uma diferença significativa entre o tempo de admissão desses pacientes e a administração do ATRA, que a média foi de 24h.

GRÁFICO 1: Principais causas de morte



Compilado das principais causas de morte e seus índices nos hospitais Queen Mary e outros regionais.

Adaptado de Gill *et al.*, 2021

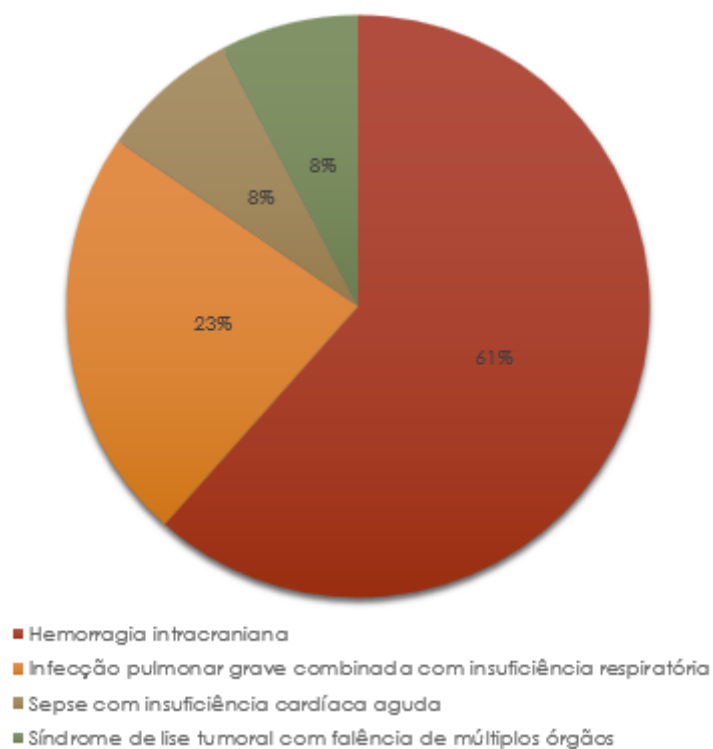
GRÁFICO 2: Tempo médio das causas de morte

Tempo médio das mortes dos pacientes e suas principais causas, apesar do uso inicial do ATRA.

Adaptado de Gill *et al.*, 2021.

Em um estudo apresentado no artigo de Zhao *et al.*, 2023, que aponta os fatores de influência na morte precoce na LPA (definidas as mortes dentro de 0 a 30 dias após o diagnóstico), nota-se que a hemorragia intracraniana (HIC) é a principal causa de morte precoce (gráfico 3). Também apontando a incidência da CIVD na LPA sendo maior do que na LMA não LPA (gráfico 4).

GRÁFICO 3: Fatores de influência na morte precoce.



Outros fatores apontados como influência na morte precoce na LPA, sendo a hemorragia intracraniana (HIC) sua principal causa.

Adaptado de Zhao *et al.*, 2023.

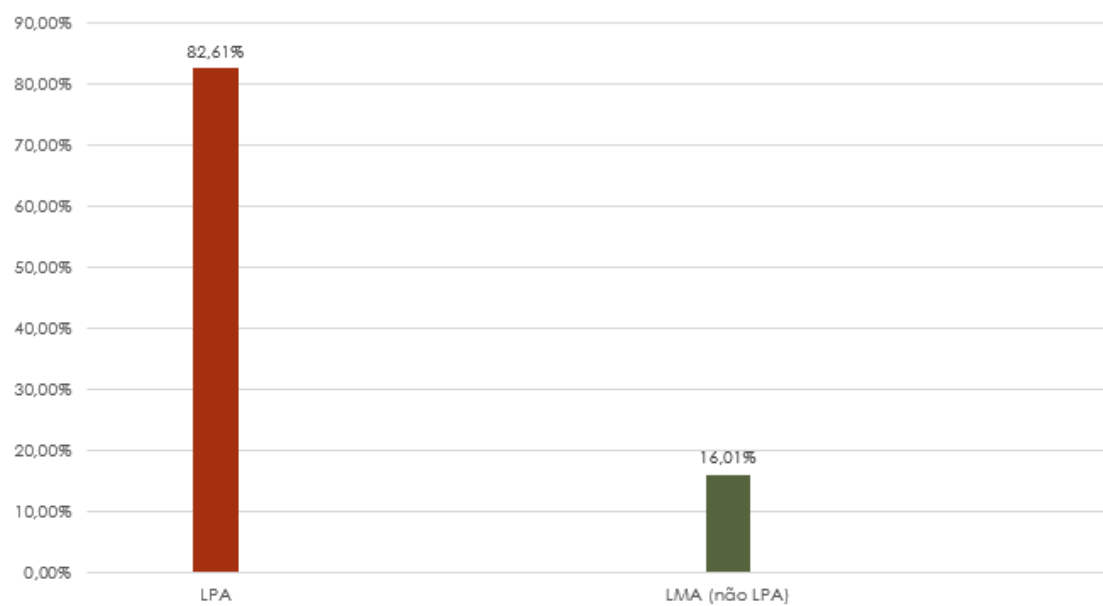
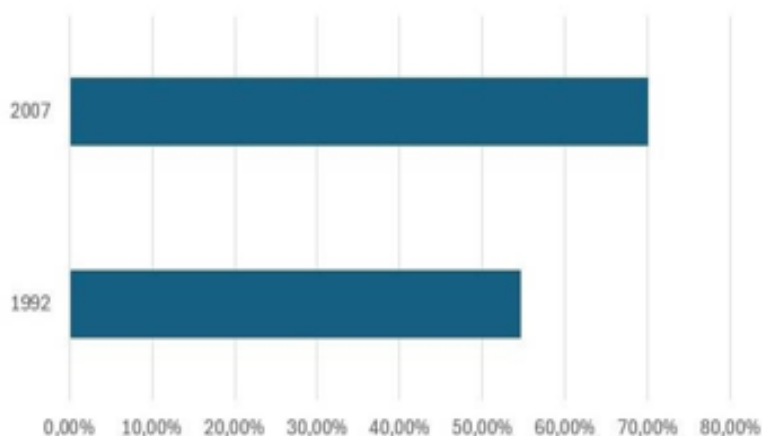
GRÁFICO 4: Taxa de incidência da CIVD

Gráfico indicando a prevalência da CIVD na LPA.

Adaptado de Zhao *et al.*, 2023.

O artigo de Hermesen e Hambley, 2023, aponta os benefícios do ATRA. Uma pesquisa realizada com pacientes diagnosticados com LPA entre 1992 e 2007, a taxa de sobrevida de três anos foi de 54,6% para 70,1% (gráfico 5). E também aponta que a média de sobrevida livre de recidiva a longo prazo em pacientes que sobreviveram aos primeiros 30 dias, atingem 90% com o uso do ATRA (gráfico 6).

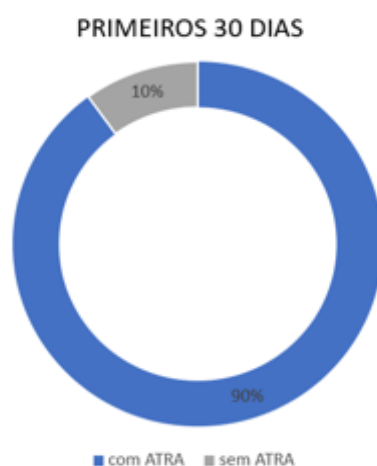
GRÁFICO 5: Taxa de sobrevida



Taxa de sobrevida de três anos com o uso do ATRA.

Adaptado de Hermesen e Hambley, 2023.

GRÁFICO 6: Sobrevida livre de recidiva



Sobrevida livre de recidiva para os pacientes que sobrevivem aos primeiros 30 dias após o diagnóstico.

Adaptado de Hermesen e Hambley, 2023.

4 DISCUSSÃO

A síndrome de diferenciação, anteriormente chamada de síndrome do ácido retinóico, pode vir a ser desenvolvida durante o tratamento com ATRA e ATO, justamente por serem agentes diferenciadores. Apesar de ser complexa, ainda não é muito compreendida (Stahl e Tallman, 2019).

Alguns estudos acreditam-se tratar de uma resposta inflamatória através da interleucina 6, interleucina 1, interleucina 1 β e interleucina 8. Outros acreditam que o ATRA pode gerar algumas modificações nas propriedades adesivas dos promielócitos (Ryan, 2018).

Sendo potencialmente fatal durante a terapia de indução, pode apresentar-se como febre, ganho de peso >5kg, dispneia, hipotensão, insuficiência renal, infiltrados pulmonares e derrame pleural ou pericárdico (Iyer *et al.*, 2023), podendo ser confundido ou se apresentar junto a uma infecção de outras complicações (Stahl e Tallman, 2019).

50% dos pacientes desenvolverão a síndrome de diferenciação durante o período de indução. Esses pacientes ainda possuem uma menor estimativa de sobrevida livre de eventos e sobrevida global do que os que não desenvolvem a síndrome (Jimenez *et al.*, 2020).

Não existem sinais, sintomas, nem biomarcadores específicos para a confirmação da síndrome de diferenciação. Porém, a presença de 2 ou mais sintomas já bastam para o diagnóstico empírico.

4 ou mais sintomas é classificado como síndrome de diferenciação grave.

2 ou 3 sintomas sendo classificado como moderado (Stahl e Tallman, 2019).

Existem estudos que apoiam a utilização profilática de corticosteroides, outros já apoiam seu uso após a apresentação clínica dos sintomas. Porém, o valor ainda é incerto (Sanz *et al.*, 2019). Por isso a importância do gerenciamento, uma equipe médica atenta, preparada para evitar tanto o atraso no tratamento, como até mesmo uma interrupção da indução de ATRA+ATO por conta da síndrome de diferenciação (Gill *et al.*, 2021) que só deve acontecer se não houver resposta imediata ao tratamento.

Vale ressaltar que a síndrome de diferenciação não ocorre após a remissão completa (Stahl e Tallman, 2019).

Na LPA, a coexistência de fatores que favorecem tanto a formação de coágulos quanto o sangramento, cria um cenário complexo, em que tratar uma complicação pode inadvertidamente agravar a outra.

80%-90% dos pacientes exibem em sua apresentação inicial da doença hemorragia mucocutânea, intracraniana ou intrapulmonar. Ou até mesmo um evento tromboembólico (Hermsen e Hambley, 2023). Os casos de trombose podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento, sendo já um sinal de recidiva. A trombose arterial pode apresentar-se como infarto do miocárdio, infarto cerebral e trombose ventricular, já as venosas, podem acontecer nas veias profundas das extremidades inferiores e seios venosos intracranianos (Xiao *et al.*, 2022) e pode ocorrer em alguns pacientes evento trombo-hemorrágico, também de grande risco de vida (Sanz e Montesinos, 2020).

A maioria dos casos de hemorragia fatal acontecem durante o primeiro mês da terapia de indução. Mais da metade acontece dentro da primeira semana (Iyer *et al.*, 2023) sendo a hemorragia intracraniana a mais prevalente (Hambley, Tomuleasa e Ghiaur, 2021) e na maioria dos casos, com mortes ocorrendo dentro de 24 horas (Sabljic *et al.*, 2024).

Seu alto índice de morte por hemorragia intracraniana pode ser justificada através de uma análise em que foi verificado que as células endoteliais microvasculares do cérebro humano normais possuem expressão praticamente 3x mais elevada de anexina II do que as células endoteliais de outros órgãos. Além delas gerarem plasmina mais potentemente.

O papel da anexina II é tanto de cofator como de receptor para o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e plasminogênio, facilitando o plasminogênio a ser ativado em plasmina, gerando a fibrinólise. E sua expressão é maior nos promielócitos anômalos da LPA.

O plasma desses pacientes é pobre em α 2-antiplasmina, favorecendo a fibrinólise desregulada. Outros estudos sugerem que uma redução na atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) contribui com a hiperfibrinólise (Sabljic *et al.*, 2024).

Essa desregulação na hemostasia é provocada pelos promielócitos anômalos pelo aumento da expressão do fator tecidual (FT) e pró-coagulante

do câncer (CP). O fator tecidual ativa o fator VII que ativa o fator X, dando continuidade a cascata de coagulação. Enquanto isso o pró-coagulante do câncer também ativa o fator X (Godoy *et al.*, 2024). Além disso, pacientes com LPA exibem altos níveis do complexo trombina-antitrombina (TAT) e do complexo plasmina-antiplasmina. E as vias uPA/uPAR estão envolvidas na ativação exacerbada da fibrinólise.

O complexo AA2/S100 atua como receptor de tPA e plasminogênio. Assim, facilitando a geração de plasmina, podendo ser uma via fibrinolítica mais específica do que uPA/uPAR (Hisada, 2023).

O que ocorre também é um distúrbio plaquetário e um aumento da expressão de citocinas inflamatórias, como por exemplo a interleucina 1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Patel *et al.*, 2024).

Apesar da comprovação de que há uma melhora na coagulopatia, uma redução na expressão de anexina II e fator tecidual com a terapia de indução com ATRA+ATO, ainda há um atraso no efeito (Sachin e Vikram, 2018) sendo uma das principais causas de falha no tratamento (Iyer *et al.*, 2023).

A apresentação da CIVD extremamente agressiva logo no início da doença é algo específico da LPA, diferenciando-se de outras leucemias (Gabiato *et al.*, 2023), afetando cerca de 60% a 90% dos pacientes (Godoy *et al.*, 2024) apresentando maior índice de hemorragia, principalmente a hemorragia intracraniana (Zhao *et al.*, 2023).

Desde 2008, o Japão tem realizado ensaios clínicos com a Trombomodulina solúvel recombinante (Sanz e Montesinos, 2020). Ele ativa a proteína C estabilizando a cascata de coagulação (Hermsen e Hambley, 2023). É um anticoagulante ativo contra inflamação, fibrinólise e danos as células endoteliais, e vem sendo utilizado no tratamento da CIVD (Sanz e Montesinos, 2020). Vem obtendo resultados significativos na melhora tanto na CIVD relacionada a neoplasias hematológicas quanto na CIVD devido as infecções (Sanz *et al.*, 2019) apresentando também uma diminuição nas mortes hemorrágicas (Naymagon e Mascarenhas, 2020).

O ATRA mostrou sua eficácia na indução da diferenciação mieloide no início da década de 1980 (Yilmaz, Kantarjian e Ravandi, 2021).

Optar pelo esquema terapêutico com ATRA+ATO considera-se principalmente sua menor associação com mielossupressão, toxicidade cardíaca, efeitos adversos típicos das antraciclinas e o risco de desenvolvimento de leucemias secundárias (Ryan, 2018). Ambos são capazes de induzir a degradação PML-RARA (Jimenez *et al.*, 2020).

Pacientes que receberam ATRA+ATO obtiveram uma qualidade de vida melhor a longo prazo (Xiao *et al.*, 2022).

O ATRA, proveniente da vitamina A (Godoy *et al.*, 2024) atua na diminuição da expressão de fator tecidual, anexina II e citocinas inflamatórias (Naymagon e Mascarenhas, 2020). ATRA e ATO agem promovendo a diferenciação e apoptose (Hermesen e Hambley, 2023), ou seja, induzindo a maturação mieloide que havia sido bloqueada no estágio do promielócito (Naymagon e Mascarenhas, 2020). Ele pode levar de 1 a 3 semanas para resolver a coagulopatia (Godoy *et al.*, 2024).

Na primeira suspeita de LPA, o ATRA já precisa ser administrado imediatamente. Deve-se iniciar transfusões de plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado, plaquetas e concentrado de hemácias. Manter o fibrinogênio acima de 100-150 mg/dL, contagem de plaquetas acima de $30-50 \times 10^9/L$ e razão internacional normalizada (INR) abaixo de 1,5. Os parâmetros de coagulação como o tempo de protrombina, tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina ativada, níveis de fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina, precisam ser monitorados com frequência e diariamente até o desaparecimento da coagulopatia e a normalização dos exames laboratoriais (Sanz e Montesinos, 2020).

Os índices de remissão completa e cura melhoraram significativamente desde que iniciaram a introdução do ATRA em pacientes com LPA (Naymagon e Mascarenhas, 2020). Para aqueles que sobrevivem aos primeiros 30 dias após o diagnóstico, graças ao ATRA+ATO, mais de 90% conseguem alcançar a sobrevida livre de recidiva a longo prazo (Hermesen e Hambley, 2023).

O tratamento com ATRA+ATO deve ser continuado até alcançar <5% de blastos na medula óssea. Foi relatado que o tempo médio para remissão completa com esse tratamento é em torno de 4 a 5 semanas, porém, existem pacientes que levam 8 a 10 semanas para alcançarem esse resultado (Sanz *et al.*, 2019).

5 CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no tratamento da LPA com o ATRA, segue uma doença que mesmo os especialistas não sabem ao certo como lidar. A quantidade de tratamentos e medidas para neutralizar a coagulopatia de forma empírica, prova isso. Não se sabe ao certo as vias que provocam sangramento ou trombose.

Ainda existe um déficit sobre a morfologia, a falta de um diagnóstico precoce que possa salvar a vida desse paciente com LPA e também o mecanismo que leva ao desenvolvimento da Síndrome de diferenciação devido ao tratamento de indução com o ATRA.

Há também um baixo investimento sobre a doença devido ao “sucesso” do ATRA quando comparado a outros tratamentos. Porém, ao analisar a fundo tanto a doença e sua coagulopatia agressiva, quanto ao que pode ser desenvolvido durante o tratamento, sendo todos eles tratados de forma empírica, fica evidente a necessidade de se investir em mais estudos e pesquisas, tanto sobre a doença quanto em relação a prevenção de intercorrências e tratamento com menos danos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abedin, S.; Altman, J. K. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. **Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, v. 2016, n. 1, p. 10–15, 2 dez. 2016.
- David, Sachin; Mathews, Vikram, Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia, **Thrombosis Research**, v. 164 Suppl 1, p. S82–S88, 2018.
- De Oliveira Godoy, Ana Beatriz *et al*, Manifestações de coagulação intravascular disseminada (CIVD) em portadores de leucemia promielocítica aguda (LPA): uma revisão da literatura, **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 10, p. 3394–3412, 2024.
- Gabiato, A. B. *et al*. A patogênese da coagulação intravascular disseminada e o papel das micropartículas e do fator tecidual na leucemia promielocítica aguda. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e28412340757, 20 mar. 2023.
- Gill, Harinder *et al*, Characteristics and predictors of early hospital deaths in newly diagnosed APL: a 13-year population-wide study, **Blood Advances**, v. 5, n. 14, p. 2829–2838, 2021.
- Hambley, Bryan C.; Tomuleasa, Ciprian; Ghiaur, Gabriel, Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care?, **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 722614, 2021.
- Hermesen, Jack; Hambley, Bryan, The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: An Updated Review of Pathophysiology, Risk Stratification, and Clinical Management, **Cancers**, v. 15, n. 13, p. 3477, 2023.
- Hisada, Yohei, Dysregulated hemostasis in acute promyelocytic leukemia, **International Journal of Hematology**, v. 119, n. 5, p. 526–531, 2024.
- Infante, J. *et al*. Predictors of very early death in acute promyelocytic leukemia: a retrospective real-world cohort study. **Annals of Hematology**, v. 102, n. 11, p. 3031–3037, nov. 2023.
- Iyer, Sunil Girish *et al*, The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions, **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 1062524, 2022.
- Jimenez, Joaquin J. *et al*, Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature, **Oncotarget**, v. 11, n. 11, p. 992–1003, 2020.

Macdougall, K. et al. Acute promyelocytic leukemia presenting as recurrent venous and arterial thrombotic events: a case report and review of the literature. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 11, n. 6, p. 832–838, 2021.

M. Ryan, MSN, FNP-BC, Meaghan, Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary, **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 9, n. 2, 2018.

Naymagon, Leonard; Mascarenhas, John, Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented?, **Leukemia Research**, v. 94, p. 106356, 2020.

Patel, Rushin *et al*, Leukemia Patients: A Retrospective Analysis of Outcomes and Healthcare Burden in US Hospitals, **Turkish Journal of Hematology**, p. 1–8, 2024.

Sabljić, Nikica *et al*, Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia—fibrinolysis in focus, **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 5, p. 102499, 2024.

Sanz, Miguel A. *et al*, Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet, **Blood**, v. 133, n. 15, p. 1630–1643, 2019.

Sanz, Miguel A.; Montesinos, Pau, Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia, **Thrombosis Research**, v. 191, p. S63–S67, 2020.

Stahl, Maximilian; Tallman, Martin S., Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all, **Leukemia & Lymphoma**, v. 60, n. 13, p. 3107–3115, 2019.

Tem Cate, H.; Leader, A. Management of Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemias. **Hämostaseologie**, v. 41, n. 02, p. 120–126, abr. 2021.

Wang, Ping *et al*, Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia, **Hematology**, v. 23, n. 10, p. 756–764, 2018.

Xiao, Mengyu; Zhou, Pan; Sun, Kai, Effect of Therapeutically Related Drugs on Coagulation-Anticoagulation Balance in Acute Promyelocytic Leukemia, **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 28, p. 10760296221080166, 2022.

Yilmaz, Musa; Kantarjian, Hagop; Ravandi, Farhad, Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms, **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 6, p. 123, 2021.

Zhao, Shixiang *et al*, Influence of cytokines on early death and coagulopathy in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia, **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1100151, 2023; SANZ; MONTESINOS, Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia.