

HIPERCOAGULABILIDADE NEOPLÁSICA A PROPÓSITO DE DOIS CASOS COM SÍNDROMA DE TROUSSEAU

JOÃO F.A. SEQUEIRA, RITA M. GOMES, MARIA ANTONIETA GONZALEZ, J.L. NÁPOLES SARMENTO

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem dois casos de neoplasia (ovário e estômago) apresentando fenómenos tromboembólicos venosos — Síndrome de Trousseau. Ambos os casos se acompanhavam de fenómenos oclusivos arteriais — acidente vascular cerebral no 1.º caso e enfarte agudo do miocárdio no 2.º caso, — expressão possível de uma Endocardite trombótica não Bacteriana (ETNB). Salienta-se esta forma de apresentação dos fenómenos de hipercoagulabilidade neoplásica, frequentemente subestimada na prática clínica. São discutidas a patogenia, etiologia, clínica e terapêutica destes síndromes no contexto dos casos descritos.

SUMMARY

Neoplastic hypercoagulability. Two cases with the Trousseau Syndrome

The authors describe two cases with venous thromboembolism and neoplasia (ovary and stomach), which also showed evidence of arterial thromboembolic phenomena — cerebrovascular disease in the 1st case and acute myocardial infarction in the 2nd case — favouring the existence of nonbacterial thrombotic endocarditis. This presentation of neoplastic hypercoagulability is frequently underrated in clinical practice. Pathogenesis, clinical manifestations, etiology, and therapeutics of these syndromes are discussed in relation to the presented cases.

C'est le 1er. Janvier 1867, alors que j'allais lui porter mes souhaits de nouvel an, que Trousseau me dit avec une tristesse résignée: «Je suis perdu; une phlegmatia qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal.» Trousseau disait vrai; c'était lui qui avait découvert les rapports de la phlébite et du cancer de l'estomac, et voici qu'il constatait sur lui-même la réalisation de ce rapport, comme la réalité de sa découverte...

Prof. Peter, aluno de Trousseau, referindo-se às circunstâncias da descoberta da neoplasia gástrica que vitimou o seu mestre (Tours, 1867).

Dieulafoy G.: Clinique Médical de L'Hotel-Dieu de Paris, pp. 6; Masson & Cie., Ed. 1898.

INTRODUÇÃO

A associação entre doença neoplásica e fenómenos tromboembólicos foi descrita pela primeira vez em 1865 por Trousseau com a verificação de uma elevada incidência de trombose venosa em doentes com carcinoma gástrico¹. Mais recentemente, em 1938, Sproul documentou a associação entre neoplasia do pâncreas e trombose venosa recorrente² comprovando a existência de um estado de hipercoagulabilidade neoplásica.

As neoplasias mais frequentemente associadas a flebotromboses têm origem no pâncreas, estômago, pulmão, colon, ovário, mama, próstata e vesícula biliar, sendo considerado exemplo clássico o adenocarcinoma do estômago produtor de muco³⁻¹¹. Estes fenómenos tromboembólicos podem coexistir ou preceder o diagnóstico de neoplasia em meses ou anos numa incidência que varia consoante as séries de 5% a 15% para a trombose venosa, e de 1% a 11% para o embolismo pulmonar, sendo em muitos casos manifestação premonitória de doença neoplásica^{3, 7, 8, 10, 11}.

A tromboflebite migratória caracteriza-se por um processo trombótico migratório ou recorrente, pouco sensível à terapêutica anticoagulante e envolvendo frequentemente locais menos usuais como as veias superficiais e profundas do braço ou do pescoço sendo a manifestação trombótica neoplásica mais descrita na literatura⁷. No entanto outros fenómenos como a flebotrombose das veias profundas, o embolismo pulmonar e a oclusão arterial com endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) poderão ser muitas vezes a primeira manifestação de uma neoplasia subjacente¹²⁻¹⁷.

São características importantes do fenómeno trombótico neoplásico a resistência à terapêutica anticoagulante e as frequentes recorrências após a suspensão daquela^{5-7, 10}. A probabilidade de neoplasia oculta na presença de fenómenos trombóticos recorrentes, não está apesar de tudo clarificada^{8, 11, 18}, sendo discutível a necessidade de uma investigação exaustiva na presença de fenómeno tromboembólico isolado.

Os mecanismos implicados no aparecimento destes fenómenos trombóticos são de três tipos: Um estado de hipercoagulabilidade que pode envolver veias ou artérias, uma redução da actividade fibrinolítica, e por fim factores de ordem mecânica como a compressão venosa com ou sem invasão pelo tumor, provocando estase venosa secundária^{5-7, 10, 12, 17, 19-22}.

Neste contexto apresentamos dois casos de hipercoagulabilidade neoplásica, com revisão da literatura:

Caso 1

Doente do sexo feminino, 72 anos, internada 8 meses antes noutro hospital por tromboflebite do membro inferior esquerdo e embolia pulmonar, tendo alta medicada com anticoagulantes orais. Cinco meses depois, em Novembro 86, é internada no nosso serviço por flebotrombose do membro

inferior direito — confirmada por flebografia —, iniciando terapêutica com heparina seguida de anticoagulação oral. Ao 2.º dia de internamento detectaram-se os seguintes valores analíticos: Plaquetas = 100.000/mm³; Fibrinogénio = 373 mg/dl; Anti-trombina III = 49%; Proteína C = 48%; Produtos de degradação da fibrina (PDF) negativos.

Teve alta medicada com Varfarina. Dois meses depois refere o aparecimento de astenia, emagrecimento, dispepsia e aumento de volume do abdómen. No mês seguinte, o início de tosse seca e dor em pontada na base do hemitórax direito motiva novo internamento a 27/01/87 com o diagnóstico de embolia pulmonar apoiado por Cintigrafia de perfusão. Simultaneamente apresentava sinais de tromboflebite superficial no membro inferior esquerdo e ascite. O estudo anatomo-patológico do líquido ascítico revelou presença de células de adenocarcinoma. O estudo radiológico e endoscópico do tubo digestivo evidenciava apenas uma hérnia gastroesofágica e diverticulose do colon direito. Na ecografia abdominal foi detectada uma massa sólida, pequena e aderente à parede posterior da bexiga, sendo o exame ginecológico inconclusivo.

Teve alta a 02/02/87 sendo reinternada no mês seguinte por edema dos membros inferiores. O estudo Doppler Vascular destes excluía doença arterial significativa e revelava boa permeabilidade venosa. Desta vez a ecografia abdominal revelava ascite, hepatoesplenomegalia, sem imagens sugestivas de lesões infiltrativas, visualizando-se uma massa possivelmente uterina, com pequenas zonas de fibrose. A TAC abdominal mostrava imagens sugestivas de carcinomatose peritoneal com ascite confirmando a presença de volumosa massa pélvica. A doente foi submetida a laparotomia em Maio de 87 confirmando-se a carcinomatose peritoneal e o tumor pélvico, irressecável, originário do ovário esquerdo. O útero estava aparentemente poupado. Iniciou terapêutica com cisplatina e ciclofosfamida, sem complicações tendo alta em Junho de 87. Doze dias depois é reinternada por AVC do hemisfério esquerdo, de instalação brusca, com hemiplegia direita, parésia facial central direita e estupor. A TAC cranioencefálica mostrava várias zonas de hipodensidade, algumas na região da cápsula lenticular esquerda, sem imagens sugestivas de metástases. Teve alta um mês depois com sequelas neurológicas incapacitantes.

Caso 2

Doente do sexo masculino, 61 anos, assintomático até um mês antes do internamento. Desde essa altura refere emagrecimento progressivo, anorexia e queixas sugestivas de flebotrombose do membro inferior esquerdo. O agravamento deste quadro sintomático, e a detecção de anemia (Hemoglobina = 7,6 gr%) e elevação da velocidade de sedimentação (v.s. = 46 mm), motivaram o internamento.

Nos antecedentes era referido um acidente isquémico transitório 8 meses antes, com hemiparésia esquerda, sem lesão residual. Não havia referência a tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, patologia gastrointestinal ou cardíaca prévias.

O doente apresentava apenas palidez das mucosas sendo as observações cardiopulmonar e abdominal normais. Era evidente dor e edema do membro inferior esquerdo até à coxa.

No 2.º dia de internamento surge um único episódio de melenas. O estudo de anemia revelava microcitose, hipocromia, com ferropénia e diminuição da capacidade total de fixação do ferro. O estudo da coagulação era normal. Iniciou-se terapêutica com Heparina I.V., 30.000 U/dia.

A ecografia abdominal não revelava alterações e a TAC abdominal evidenciava apenas um discreto espessamento do antro gástrico. Entretanto o doente apresentava pela 1.ª vez

um quadro de dispepsia, de agravamento progressivo. A endoscopia digestiva alta revelou a presença de neoplasia gástrica infiltrativa envolvendo toda a pequena curvatura com necrose e lesão sangrante. O exame anatomo-patológico revelava adenocarcinoma bem diferenciado produtor de muco.

O quadro trombótico venoso, confirmado por Doppler venoso, melhorou inicialmente após terapêutica com heparina, embora sem resposta sintomática completa. Após a substituição da heparina por varfarina, houve novo agravamento do quadro vascular venoso com flebotrombose do membro inferior direito. Este quadro levou à reintrodução da heparina na terapêutica. O doseamento da antitrombina III era nesta altura de 71% após 2 semanas de terapêutica com heparina e varfarina.

O doente foi transferido para um departamento de Cirurgia, mantendo terapêutica com heparina. O agravamento progressivo dos vômitos levou ao início de alimentação parentérica. No dia da intervenção cirúrgica, aproximadamente 6 horas após a última dose de heparina o doente refere o aparecimento de dor précordial. O ECG e os valores enzimáticos confirmaram o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio inferior cuja evolução clínica decorreu sem complicações. Nesta altura era laboratorialmente evidente uma diminuição dos valores da Antitrombina III (49%) e da proteína C (50%).

A ecocardiografia não evidenciava quaisquer alterações. Um mês depois do enfarte do miocárdio, o doente foi submetido a intervenção cirúrgica sob cobertura heparínica em «mini-doses» (5.000 Unidades subcutâneas, 12/12 horas). Na laparotomia verificava-se extensa invasão local e regional do tumor permitindo apenas cirurgia paliativa de derivação. O pós-operatório decorreu sem complicações. O quadro trombótico venoso tinha respondido entretanto à terapêutica com varfarina com clara melhoria sintomática. O doente teve alta referenciado para uma consulta de Oncologia Médica.

DISCUSSÃO

Nos casos em discussão, o aparecimento de fenómenos trombóticos venosos constituiu a primeira manifestação de neoplasia, precedendo o diagnóstico em 8 meses no 1.º caso, e em dois meses no 2.º caso. Lieberman em 1961, num estudo em 1400 doentes com o diagnóstico de flebotrombose, encontrou 81 (5,8%) neoplasias malignas, 31 (2,2%) das quais foram precedidas em alguns meses pelo fenómeno trombótico venoso⁷. Recentemente vários trabalhos vieram confirmar a flebotrombose e a embolia pulmonar como sinais premonitórios de neoplasia oculta^{8,10,23}, o que se verificou no primeiro doente com a existência de embolia pulmonar associada a flebotrombose profunda oito meses antes do diagnóstico de neoplasia. A existência neste caso de um adenocarcinoma do ovário, documenta a relativa frequência dos fenómenos trombóticos venosos nestes tumores^{24,25}. No nosso doente com adenocarcinoma gástrico produtor de muco, confirmou-se a associação histórica de tumores mucinosos do tubo digestivo com fenómenos de hipercoagulabilidade reforçando a ideia de um estado de hipercoagulabilidade neoplásica^{1,2,7,8,10,26,27}, que pode existir, antes mesmo da neoplasia ser clinicamente evidente. Este estado parece condicionar um processo de coagulação intravascular disseminada — CID —^{5,6,12,28-31} com vários graus de compensação, muitas vezes subclínico, podendo manifestar-se apenas pela presença em circulação de produtos de degradação da fibrina e fibrinogénio — PDF —³² ou por níveis plasmáticos elevados de Fibrinopeptido A — FPA²⁸. Outras alterações como a trombocitose e a hiperfibrinogénemia são também frequentes^{5,6,29,33}, ocorrendo ocasionalmente anemia hemolítica microangiopática¹². O consumo dos factores

de coagulação, com trombocitopénia e hipofibrinogénia poderão ocasionalmente originar um quadro de CID exuberante com lesões hemorrágicas graves^{5,6,30,31}. A activação sistémica ou localizada da coagulação sanguínea parece ter vários mecanismos: produção pelo próprio tumor de produtos com actividade procoagulante, activação das plaquetas pelo tumor, e produção de procoagulante pelos monócitos, e macrófagos estimulados pelos antígenos tumorais^{5,6,28,34}. Está descrita a activação do factor X por extractos de células tumorais³⁵. Detectaram-se ainda alterações plaquetárias no contexto de neoplasia com diminuição significativa do tempo de antitrombina plaquetária correspondendo a alterações de duas proteínas plaquetárias: a glicoproteína Ib e a trombospondina³⁶. Tanto a trombina como a plasmina degradam a glicoproteína Ib (GPIb). A depleção plaquetária desta última poderia estar relacionada com o aparecimento de agentes proteolíticos em circulação³⁶. A presença de activadores do plasminogénio nalgumas células tumorais e a demonstração de fragmentos de baixo peso molecular de GPIb poderia assim sugerir uma acção mais importante da fibrinólise na degradação daquela glicoproteína. A disfunção plaquetária resultante estaria na origem e manutenção de um estado pré-trombótico neoplásico^{36,37}.

No nosso 1.º caso estando o doente medicado com anti-coagulantes orais observava-se uma redução dos níveis de Antitrombina III, e de proteína C. O efeito iatrogénico da varfarina sobre esta proteína — vitamina K dependente — pode contudo explicar a diminuição dos seus níveis em circulação³⁸. No que diz respeito à Antitrombina III, esta pode encontrar-se diminuída em situações congénitas ou adquiridas (S. nefrótico, doença hepática, CID, gravidez, uso prolongado de heparina, etc.)^{39,40}. Na doença neoplásica a sua diminuição está geralmente associada a CID^{5,6,28} não estando ainda claramente estabelecida esta relação. Embora tenham sido descritos níveis diminuídos de AT III nos doentes neoplásicos^{41,43} outros trabalhos não o demonstraram, mesmo na presença de extensas metástases hepáticas^{5,28,44}. No nosso 1.º caso, a diminuição significativa do nível sérico de AT III, na ausência de história prévia, pessoal ou familiar de fenómenos tromboembólicos, doença hepática ou renal, torna difícil a interpretação deste dado laboratorial. Não parece admissível relacionar este facto com um processo agudo de CID dada a inexistência de PDF em circulação. Uma acção iatrogénica pela heparina — que no nosso 2.º caso é já patente com uma acentuada diminuição de AT III de 71% para 49% após heparinoterapia prolongada — não parece provável no 1.º caso dada a curta duração da terapêutica — 1 dia — previamente ao doseamento. Neste contexto poderia ser lícito relacionar a redução acentuada de AT III no 1.º doente com a existência de neoplasia associada a fenómenos tromboembólicos venosos.

Nos nossos dois casos é clinicamente evidente a coexistência de fenómenos isquémicos do território arterial associados à patologia tromboembólica do território venoso: acidente vascular cerebral (AVC) do hemisfério esquerdo de instalação brusca no 1.º caso e acidente isquémico transitório precedendo de 8 meses o diagnóstico de neoplasia com enfarte agudo do miocárdio durante o internamento no 2.º caso. Os fenómenos isquémicos observados nos dois doentes, poderiam constituir a expressão de uma endocardite tromboembólica não bacteriana (ETNB) paraneoplásica. Não é no entanto lícito — dada a idade avançada e a ausência de evidência objectiva de ETNB — excluir a existência em ambos os casos de um processo aterosclerótico subjacente, na origem dos referidos acidentes oclusivos do território arterial.

A ETNB — também conhecida por Endocardite marasmática, — descrita pela 1.ª vez por Ziegler em 1888⁴⁵ e mais tarde reavaliada por Welch em 1909⁴⁶ e Libman em 1923⁴⁷, foi estudada por Nogueira da Costa em 1967 com a

apresentação de dois casos de neoplasia — curiosamente do ovário e do estômago — acompanhados de fenómenos oclusivos arteriais⁴⁸. Esta entidade tem sido frequentemente descrita no contexto de neoplasias malignas, sendo caracterizada por um processo tromboembólico localizado nas cavidades cardíacas em áreas de degenerescência fibro-colagénica valvular, muitas vezes na origem de fenómenos embólicos arteriais. Estes embolos são compostos principalmente por fibrina, à semelhança das lesões valvulares tromboembólicas⁴⁹. MacDonald e Robbins¹⁷, num estudo de autópsias de 78 casos de ETNB, detectaram em 27 (36%) destes a existência de neoplasia subjacente. Rosen e Armstrong num estudo de autópsias mais recente¹³ documentaram a presença de ETNB em 7.5% dos casos de adenocarcinoma do pulmão. Sack e cols, numa revisão da literatura de 42 autópsias de neoplasias com fenómenos embólicos arteriais, detectaram vestígios anatomo-patológicos de ETNB em 31 (74%) deles⁵⁰. As lesões valvulares encontradas atingiam predominantemente as válvulas aórtica e mitral, sendo raro o envolvimento do coração direito.

Clinicamente, a ETNB pode manifestar-se sob a forma de embolias arteriais sistémicas⁵¹. Somente um terço dos doentes apresenta sopros cardíacos, geralmente sistólicos sendo as hemoculturas tipicamente negativas. Os fenómenos embólicos arteriais podem ocorrer nos territórios de irrigação do SNC, coração, baço, rins e vasos periféricos, estando descritos casos de enfarte agudo do miocárdio secundários a embolias nas artérias coronárias^{17,52}. A ecocardiografia pode ter utilidade diagnóstica no caso da existência de vegetações superiores a 2 mm de dimensões. No entanto a maior parte das lesões são inferiores a 2 mm facto que torna a ecocardiografia frequentemente inconclusiva⁵³.

Embora no nosso 2.º doente a ecocardiografia não revelasse alterações evidentes, pensamos ser possível a existência de uma ETNB dada a presença de critérios suficientes para a suspeita de diagnóstico deste fenómeno já definidos em trabalhos previamente publicados: trombose venosa associada a fenómenos isquémicos arteriais; progressão do processo tromboembólico sob terapêutica anticoagulante; ausência de origem evidente de embolismo arterial^{14,53}. Também no primeiro doente que não fez ecocardiografia, a instalação brusca de acidente vascular cerebral com várias zonas de hipodensidade na TAC crâneo encefálica, em doente com neoplasia subjacente e fenómenos tromboembólicos venosos associados torna admissível a existência de ETNB¹⁵. Como factores de agravamento do fenómeno tromboembólico poderíamos ainda invocar os baixos valores de proteína C e AT III, possivelmente iatrogénicos na sequência de terapêutica prolongada com Varfarina e Heparina.

A ineficácia da terapêutica anticoagulante nos processos tromboembólicos neoplásicos coloca importantes problemas de que estes casos são paradigmáticos. Os fenómenos de hipercoagulabilidade neoplásica parecem contribuir globalmente para o crescimento e disseminação do tumor⁵⁴. Este facto poderá permitir num futuro próximo a utilização de agentes antihemostáticos eficazes no controlo da progressão das doenças oncológicas. Com efeito, trabalhos recentes parecem demonstrar uma melhoria da sobrevivência em doentes neoplásicos com o uso de Varfarina⁵⁵, facto que a curto prazo poderá trazer a terapêutica oncológica uma nova e promissora metodologia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Nogueira da Costa e ao Dr. Luis A. Dutschman pelas adendas histórico-bibliográficas e conjuntamente com os Dr. Carlos Ferreira e a Dra. Isabel Madruga pelas inestimáveis sugestões e críticas ao trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. TROSSEAU A.: Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris, London: The New Sydenham Society, 3: 94. 1865, citado em Rickles FR, Edwards RL: Activation of Blood in Coagulation in Cancer; Trousseau's Syndrome Revisited. *Blood*, 1983; 62 (1): 14-31.
2. SPROUL EE: Carcinoma and Venous Thrombosis: The Frequency of Association of Carcinoma in the Body or Tail of the Pancreas with multiple Venous Thrombosis. *American Journal of Cancer*, 1938; 34: 566-585.
3. HOERR SO, HARPER JR: On peripheral thrombophlebitis — its occurrence as a presenting symptom in malignant disease of pancreas, biliary tract, or duodenum. *J.A.M.A.*, 1957; 164 (18): 2033-2034.
4. ANLYAN WG, SHINGLETON WW, DELAUGHTER JR GD: Significance of idiopathic venous thrombosis and hidden cancer. *J.A.M.A.* 1956; 161 (10): 964-966.
5. RICKLES FR, EDWARDS RL: Activation of Blood Coagulation in Cancer: Trousseau's Syndrome Revisited *Blood*, 1983; 62 (1): 14-31.
6. SCHAFER AI. The hypercoagulable states. *Annals of Internal Medicine*, 1985; 102 (6): 814-828.
7. LIEBERMAN JS, BORRERO J, URDANETA E, WRIGHT IS: Trombophlebitis and Cancer. *J.A.M.A.*, 1961; 177 (8): 542-545.
8. ADERKA D, BROWN A, ZELIKOVSKI A, PINKHAS J: Idiopathic Deep Vein Thrombosis in an Apparently Healthy patient as a Premonitory Sign of Occult Cancer. *Cancer*. 1986; 57 (9): 1846-1849.
9. KASIMIS BS, SPIERS ASD: Thrombotic Complications in Patients with Advanced Prostatic Cancer Treated with Chemotherapy. *Lancet*, 1979; 1: 159.
10. GORE JM, APPELBAUM JS, GREENE HL, DEXTER L, DALEN JE: Occult Cancer in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine*, 1982; 96 (5): 556-560.
11. FISHER MM, HOCHBERG LA, WILENSKY ND.: Recurrent Thrombophlebitis in Obscure Malignant Tumor of the Lung: Report of four cases. *J.A.M.A.*, 1951; 147 (13): 1213-1216.
12. MARDER VJ: Consumptive Thrombohemorrhagic Disorders. Chapt. 158: 1443-1461, in *Hematology* by Williams WJ, et al, 3 Ed., New York, McGraw-Hill Book Co. 1983.
13. ROSEN P, ARMSTRONG D.: Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in Patients with Malignant Neoplastic Disease. *American Journal of Medicine*, 1973; 54: 23-29.
14. STUDDY P., WILLOUGHBY JMT.: Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in Early Cancer. *British Medical Journal*, 1976; 1: 752.
15. GRAUS F, ROGERS LR, POSNER JB.: Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Medicine*, 1985; 64 (1): 16-35.
16. HIRSH J, HULL RD, RASKOB GE.: Venous Thromboembolism Epidemiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1986; 8 (6): 104 B-113 B.
17. MACDONALD RA, ROBBINS SL.: The Significance of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: An Autopsy and Clinical Study of 78 cases — *Annals of Internal Medicine* 1957; 46 (2): 255-273.
18. GRIFFIN MR, STANSON AW, BROWN ML, HAUSER MF, et al: Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism — Risk of Subsequente Malignant Neoplasms. *Archives of Internal Medicine*, 1987; 147: 1907-1911.
19. ROSENBERG RD, GREEN DM: The Hemostatic Process and Neoplastic Disease, in *Cancer Medicine* by Holland JF, Frei III E, 2 Ed., Chapt. XVIII-7: 1326-1338. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982.
20. KARPATKIN S, PEARLSTEIN E: Role of Platelets in Tumor Cell Metastases. *Annals of Internal Medicine*, 1981; 95 (5) 636-641.
21. BASTIDA E, ORDINAS A, JAMIESON GA: Idiosyncratic Platelet Responses to Human Tumour Cells. *Nature*, 1981; 291: 661-662.
22. DVORAK HF, QUAY SC, ORENSTEIN NS, DVORAK AM, et al: Tumor Shedding and Coagulation. *Science*, 1981; 212: 923-924.
23. GOLDBERG RJ, SENEFF M, GORE JM, ANDERSON FA, et al: Occult Malignant Neoplasm in Patients With Deep Venous Thrombosis. *Archives of Internal Medicine*, 1987; 147: 251-253.
24. HENDERSON JR PH, Multiple Migratory Thrombophlebitis Associated with Ovarian Carcinoma. *Amer J Obst Gynec*, 1955; 70: 452-453.
25. SVANBERG L: Thromboplastic Activity of Human Ovarian Tumours. *Thrombosis Research*, 1975; 6: 307-313.
26. PINEO GF, BRAIN MC, GALLUS AS, HIRSH J, HATTON MWC, REGOECZI E: Tumors, Mucus Production and Hypercoagulability. *Ann NY Acad Sci*, 1974; 230: 262-270.
27. ROHNER RF, PRIOR JT, SIPPLE JH: Mucinous Malignancies, Venous thrombosis and Terminal endocarditis with Emboli. A Syndrome. *Cancer*, 1966; 19: 1805.
28. RICKLES FR, EDWARD RL, BARB C, CRONLUND M: Abnormalities of Blood Coagulation in Patients with cancer: Fibrinopeptide A Generation and Tumor Growth. *Cancer*; 1983; 51 (2): 301-307.
29. EDWARDS RL, RICKLES FR, MORITZ TE, HENDERSON WG, et al: Abnormalities of Blood Coagulation Tests in Patients with cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, 1987; 88 (5): 596-602.
30. OWEN CA, BOWIE EJW: Chronic Intravascular Coagulation Syndromes — A Summary. *Mayo Clinical Proceedings*, 1974; 49: 673-679.
31. HAGEDORN AB, BOWIE EJW, ELVEBACK LR, OWEN JR CA: Coagulation Abnormalities in Patients with Inoperable Lung Cancer. *Mayo Clinical Proceedings*, 1974; 49: 647-653.
32. CARLSSON S: Fibrinogen Degradation Products in Serum from patients with Cancer. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 1973; 139: 499-502.
33. LEVIN J, CONLEY CL: Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Archives of Internal Medicine*, 1964; 114: 497-500.
34. ZACHARSKI LR, MEMOLI VA, ROUSSEAU SM, KISIEL W: Occurrence of Blood Coagulation Factors in situ in the Small cell Carcinoma of the Lung. *Cancer*, 1987; 60: 2675-2681.
35. GORDON SG, CROSS BA: A factor X-Activating Cysteine Protease from Malignant Tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 1981; 67: 1665-1671.
36. SLOAND EM, KENNY DM, CHAO FC, LAWLER J, TULLIS JL: Platelet Antithrombin Defect in Malignancy: Platelet Protein Alterations. *Blood*, 1987; 69 (2): 479-485.
37. Haemostatic Abnormalities and Malignant Disease. *Editorial Lancet*, 1986; 1: 303-304.
38. CLOUSE LH, COMP PC: The Regulation Of Hemostasis: The Protein C System. *New England Journal of Medicine*, 1986; 314 (20): 1298-1304.
39. BLEICH NL, BORO ES: Actions and Interactions of Anti-thrombin and Heparin. *New Engl J Med*, 1976; 292: 146-150.
40. MARCINIAK E, GOCKERMAN JP: Heparin-induced Decrease in Antithrombin III. *Lancet*, 1977; 2: 581-584.
41. HAMILTON PJ, STALKER AL, DOUGLAS AS: Disseminated Intravascular Coagulation: A Review. *J Clin Path*, 1978; 31: 609-619.
42. INNERFIELD I, ANGRIST A, BENJAMIN JW: Plasma Antithrombin Patterns in Disturbances of the Pancreas. *Gastroenterology*, 1951; 19: 843-854.
43. BICK RL: Alterations of Hemostasis associated with malignancy — Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Semin Thromb Hemost*, 1978; 5: 1-26.
44. KIES MS, POSCH JR JJ, GIOLMA JP, RUBIN RN: Hemostatic Function in Cancer patients. *Cancer*; 1980; 46 (4) 831-837.
45. ZIEGLER E: Uber den Bau und die Entstehung Endocarditischen Efflorescenzen. *Verh Dtsch Kong Inn Med*, 7: 339: 1888., citado por Sack GH, Levin J, Bell WR: Trousseau's Syndrome and other Manifestations of Chronic Disseminated Coagulopathy in Patients with Neoplasms: Clinical, Pathophy-

- siologic, and Therapeutic Features. *Medicine*, 1977; 56 (1) 1-37.
46. WELCH WH: Thrombosis and Embolism, in *A System of Medicine*, Vol. VI, edited by Allbutt TC and Rolleston HD: pp. 691, pp. 762, MacMillan & Co. London, 1909.
 47. LIBMAN E: Characterization of Various Forms of Endocarditis. *J.A.M.A.*, 1923; 80: 813-818.
 48. NOGUEIRA DA COSTA JN, TOMÉ F, DUARTE S: Endocardite Marasmática, *Medicina Universal*, 1967; 10 (7): 709-718.
 49. BARRON KD, SIQUEIRA E, HIRANO A: Cerebral Embolism caused by Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis. *Neurology*, 1960; 10: 391.
 50. SACK JR. GH, LEVIN J, BELL WR: Trousseau's Syndrome and other Manifestations of Chronic Disseminated Coagulopathy in Patients with Neoplasms: Clinical Pathophysiologic, and Therapeutic Features. *Medicine*, 1977; 56 (1): 1-37.
 51. BUNN JR PA, MINNA JD: The Hypercoagulable State in Cancer: Migratory Thrombophlebitis, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), and NonBacterial Thrombotic Endocarditis, in *Paraneoplastic Syndromes*: pp. 1799-1842, from De Vita Jr VT, et al: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia JB Lippincott Co, 1982.
 52. FAYEMI AO, DEPPISCH LM: Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis and Myocardial Infarction. *Amer Heart J*, 1979; 97: 405-406.
 53. MCKAY DG: Disseminated Intravascular Coagulation. An Intermediary Mechanism of Disease, pp 369. New York, Harper and Row, 1965.
 54. COLLUCI M, GIAVAZZI R, ALESSANDRI G, SEMERARO N, MANTOVANI A, DONATI MB: Procoagulant Activity of Sarcoma Sublines with different Metastatic Potential. *Blood*, 1981; 57 (4): 733-735.
 55. ZACHARSKI LR, HENDERSON WG, RICKLES FR, FORMAN WB, et al: Effect of Warfarin Anticoagulation on Survival in Carcinoma of the Lung, Colon, Head and Neck, and Prostate—Final Report of VA Cooperative Study 75 Cancer, 1984; 53 (10): 2046-2052.

Pedido de Separatas:
João Sequeira
Serviço de Medicina I
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa