

# Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) nas Toxemias da Gestação \*

FRANKLIN J.M. CUNHA \*\*  
ADEMAR J. BEDIN \*\*\*  
JANETE B. DE SOUZA \*\*\*  
CLAUDIO PIMENTEL \*\*\*  
RENATO FAILLACE \*\*\*\*  
LUIZ FERNANDO JOBIM \*\*\*\*\*

## RESUMO

*Com o presente trabalho, os autores pretendem colaborar para o conhecimento da etiopatologia da toxemia da gestação.*

*Estudando os agentes coagulantes, em pacientes toxêmicas nas diversas fases da gravidez, demonstram a importância diminuta ou nula da coagulação intravascular disseminada sobre a eclosão da enfermidade. Além de diversos fatores de coagulação, pesquisaram os produtos de degradação do fibrinogênio e a fragmentação hemática, concluindo que, embora em alguns casos pequena proporção de coagulação intravascular disseminada exista nas pacientes toxêmicas, esta alteração do sangue não tem influência sobre a eclosão e persistência da doença, não justificando, por isso, o uso de heparina na prevenção e no tratamento desta enfermidade hipertensiva, específica da gestação.*

## INTRODUÇÃO

Não estava, até há bem pouco tempo, claramente definida, a existência de CIVD nas toxemias da gestação. Não sabíamos, igualmente, se esta alteração da hemostase sangüínea contribuía de alguma maneira para a etiopatogenia desta gestose.

Se o processo fosse generalizado, além dos comprovados depósitos de fibrina nos glomérulos (2,4,5, 15,37,38,45,47,58,72,73,76), deveriam aparecer, na circulação periférica, alterações sensíveis nos fatores de coagulação.

Na vasta literatura existente sobre o tema, têm sido referidos a presença de hemólise microangiopática com fragmentação hemática na circulação perifé-

rica, além de decréscimo do número de plaquetas com aumento da adesividade destas, aparecimento de produtos de degradação do fibrinogênio (PDF), criofibrinogênio e aumento do tempo de trombina (14,16, 17,19,20,21,22,28,32,42,46,49,50,54,57,60,61,62,63, 64,66,69,70,71,81).

Sob o ponto de vista histológico, foi SCHMORL, em 1893, o primeiro a descrever a deposição de trombos de fibrina em vários órgãos de pacientes mortas por eclâmpsia.

Posteriormente, inúmeros autores demonstraram a existência de tais trombos – confirmando a descoberta de SCHMORL – nos rins, fígado, pulmões, cérebro, placenta, obstruindo a luz vascular e, portanto, diminuindo o fluxo sangüíneo nestes órgãos (2,4,38, 45,58,72,84). Especialmente nos rins onde, nas toxemias, aparecem lesões características, os estudos foram mais detalhados. Na microscopia ótica e, principalmente, na eletrônica (15,47,59), são detectados grânulos de fibrina, ademais demonstrados também por imunofluorescência (55), os quais acabam por ser filtrados através da membrana basal do glomérulo e fagocitados pelas células endoteliais do capilar. Disso resulta, a par da obstrução da luz, edema das células endoteliais e da membrana basal, contribuindo todos esses fatos para uma redução do fluxo sangüíneo e, portanto, para uma isquemia de variada intensidade.

Donald McKay que, de alguns anos para cá, se destaca nos estudos sobre CIVD em diversas doenças, mas, principalmente, nas toxemias, afirma convicto que a deposição de fibrina nas vizinhanças do aparelho justaglo-

\* Trabalho realizado na Maternidade Mário Totta da Sta. Casa de Misericórdia. Direção do Prof. Pedro Luiz Costa. ° Este trabalho já foi publicado em outra Revista de âmbito nacional. No entanto, como vencedor do Prêmio Mario Pouey de Oliveira do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia para o ano de 1979, estamos cumprindo o disposto no artigo n°. 10 do regulamento normativo do referido Prêmio, publicando-o no atual número da Revista AMRIGS.

\*\* Médico-Assistente da Maternidade Mário Totta.

\*\*\* Residente (R2) da Maternidade Mário Totta.

\*\*\*\* Professor-Assistente de Hematologia da Faculdade de Medicina da UFRGS e da Faculdade Católica de Porto Alegre.

\*\*\*\*\* Chefe da Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Recebido: 20/12/79 – Aceito: 20/12/79

merular hipertrofiado e na arteríola aferente, pode contribuir para o início do estado hipertensivo, através do aumento da secreção de renina e, posteriormente, de angiotensina (49). A placenta, por sua vez, com sua funcionalidade prejudicada pela vasoconstrição, falha em produzir adequadas quantidades de angiotensinase a qual, em condições normais, inibe a ação daquele polipeptídeo hipertensor.

Parece, então, que a lesão glomerular característica das toxemias é ocasionada pelo aumento de fibrina circulante, expressão final da lenta evolução de um processo de CIVD. Page (57) imaginou um esquema, representado na figura 1, no qual vemos que uma lenta CIVD, produzindo grandes quantidades de fibrina e/ou de seus precursores, leva a uma lesão do endotélio glomerular e, finalmente, à toxemia. Por outro lado, a CIVD rápida produziria a variante convulsiva da toxemia que é a eclâmpsia. Aqui os trombos de fibrina e também de plaquetas, produzidos em grandes quantidades pela brusca entrada na circulação de

No cérebro, estes fenômenos causarão convulsões, coma e, muitas vezes, a morte.

Mais recentemente, Pritchard e o próprio Page (60) reavaliaram esta teoria e concordaram que a ausência de alterações significativas nos mecanismos de coagulação sangüínea (paralelamente ao que também foi por nós constatado) não fornece embasamento para a crença anterior de que seria essencial a CIVD para o desenvolvimento da toxemia e da eclâmpsia. Parece "existirem outros fatores" e que as prostaglandinas (75) e alguns mecanismos imunológicos estão também implicados na etiologia da doença hipertensiva específica da gravidez.

Então, se, em última análise e como até há pouco se supunha, as toxemias e a eclâmpsia fossem etiológicamente resultantes de um estado de hipercoagulabilidade sangüínea, lógico e racional seria tratá-las com fármacos anticoagulantes.

Isto foi feito aqui e alhures, usando-se para tal propósito a heparina (10,11,12,33,35,40,43,83,85) e outros fármacos anticoagulantes (8,68). Os resultados foram contraditórios: ora bons, ora maus. Nós mesmos (F.J.M.C.), em 1972, empregamos heparina por via subcutânea, 30.000 U diárias, em 6 (seis) pacientes toxêmicas, sendo que, em 3 (três) destas, por períodos de até 15 (quinze) dias. Embora o pequeno número de casos, acompanhados com os rigorosos cuidados que se necessita tomar nas pacientes heparinizadas, não obtivemos resultados melhores do que obtínhamos com os tratamentos tradicionais. Ainda está para vir a lume trabalho que nos convença dos benefícios da heparinização no tratamento das toxemias.

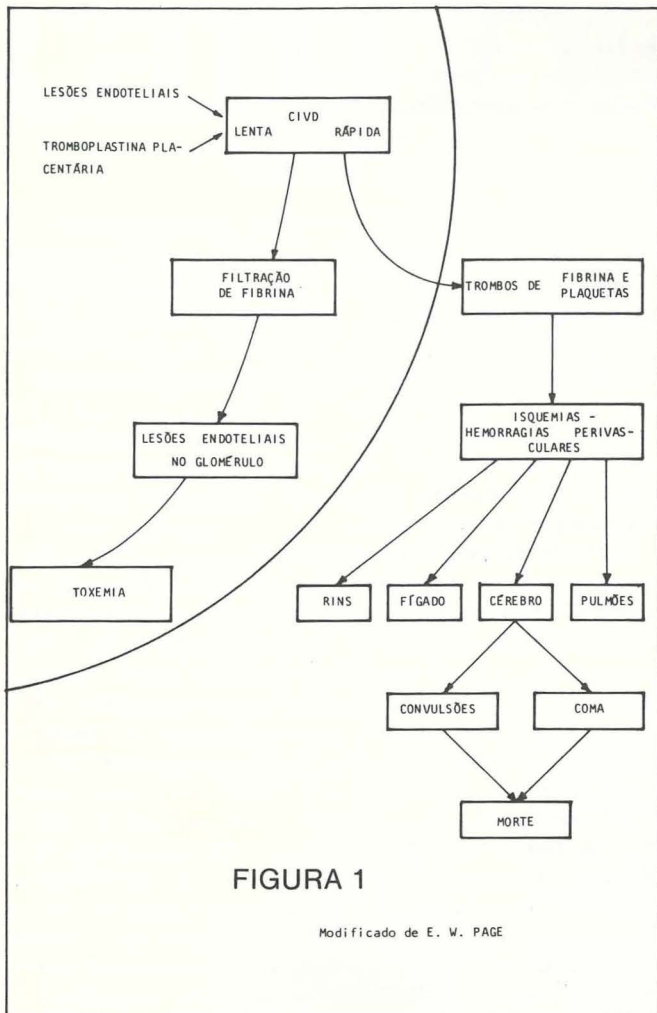
MATERIAL E MÉTODO

Em nosso trabalho, foram examinados 24 pacientes, baixadas na Maternidade Mário Totta da Sta. Casa de Misericórdia. Todas com toxemia de leve a grave, gradação estabelecida pelos padrões da Comissão de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas. Apenas uma paciente, a vigésima quinta, era eclâmptica. Não foi incluída nos Quadros 1 e 2, mas os resultados das provas hematológicas não foram substancialmente diferentes das demais gestantes estudadas.

Colheita do material

As amostras de sangue foram colhidas com seringa descartável, por punção venosa. A amostra era desprezada sempre, quando, na primeira punção, não se conseguia obter a quantidade de sangue desejada (30 ml). O material era examinado dentro de 4h. Anticoagulado com citrato de sódio, acrescido de ácido épsilon-amino-capróico (IPSILON) para os testes de coagulabilidade; em EDTA para a contagem de plaquetas.

No atual trabalho, na tentativa de comprovarmos a existência de CIVD em nossas pacientes toxêmicas, realizamos várias provas no sangue periférico, as quais serão descritas a seguir nos quadros 1 e 2.



tromboplastina de origem placentó-decidual, encontrando terreno propício nas lesões endoteliais previamente produzidas por vasoconstrição e isquemias, causam maiores áreas de isquemia e, posteriormente, hemorragias perivasculares em vários órgãos.

**Tempo de tromboelastina parcial, ativado (K-TTP)**

É o tempo de recalcificação do plasma citratado, após 2 (dois) minutos de incubação a 37 graus centígrados com Inosithin (polipeptídeo extraído da fração álcool-insolúvel da soja) e caulim.

NORMAL: 28 a 45 segundos.

**Tempo de "Protrombina"**

Método de Quick, utilizando-se como tromboelastina um extrato salino de cérebro humano.

NORMAL: 14,5 segundos (= 100%)

**Tempo de Trombina**

Usamos trombina de origem bovina (Bovine Thrombin, Parke-Davis), diluída até coagular um "pool" de plasmas normais (= controle) em 15 a 25 segundos. O resultado foi expresso como relação do tempo de trombina do plasma do paciente para o do controle, feito simultaneamente.

**Teste da Protamina**

Observou-se a "paracoagulação" do plasma da paciente frente à Protamina (Roche). Os resultados foram expressos por 0 (negativo) a 4 cruces (grossoiro precipitado flocoso).

**Dosagem do fator V**

Dosado pela capacidade corretiva do plasma da paciente, sobre o Tempo de Protrombina de plasma oxalato envelhecido (pobre em Fator V).

NORMAL: 60 a 120%.

**Dosagem do Fator VIII**

Método em uma etapa, avaliando-se a capacidade corretiva do plasma do paciente sobre o K-TTP de plasma de hemofílico A severo (Fator VIII igual a 0%).

NORMAL: 50 a 150%

**Dosagem do Fibrinogênio**

Método turbidimétrico de Parfentiev.

NORMAL: 200 a 400 mg/dl.

**Contagem de Plaquetas**

Contadas em Coulter Thrombocytometer.

NORMAL: 140 a 350.000/microlitros.

**Hemácias fragmentadas**

Observadas em distensão corada. Expressas em porcentagem dos eritrócitos normais do mesmo campo.

**Pesquisa dos produtos de degradação do fibrinogênio (PDF)**

Tanto o fibrinogênio como também a fibrina sofrem um processo de degradação pelo sistema enzimático fibrinolítico exarcebado, sempre que houver um estado de hipercoagulabilidade sangüínea como, por exemplo, nas toxemias da gestação. Resultam, desta ruptura de grandes moléculas, séries heterogêneas de produtos de degradação de tamanho decrescente (PDF), sendo que os produtos terminais são os chamados fragmentos D e E.

A medida dos níveis circulares do PDF pode nos fornecer um acurado método de se avaliar a intensidade de uma CIVD.

Na pesquisa dos referidos PDF em nossas pacientes toxêmicas, utilizamos o método de Vergani na imunoelctroforese.

**Pesquisa dos produtos da degradação do Fibrinogênio**

Em uma cuba CHEMETRON, colocamos tampão veronal (8,24g%) e uma ponte. Sobre esta, estiramos fitas de celogel previamente lavadas em tampão veronal (8,24g%) e, nestas fitas, aplicamos os soros em estudo no pólo negativo, pois antígeno migra do pólo negativo para o pólo positivo, e o soro antiproduto (D) de degradação de fibrinogênio (Behring), no pólo positivo, pois anticorpos são gamaglobulinas e estas migram do pólo positivo para o pólo negativo. Ligamos a cuba numa ponte CHEMETRON que fornece 200 volts e deixamos ligado por 25 min. Após, lavamos as fitas em agitador por uma hora, com solução fisiológica, trocando por três vezes esta solução. Coramos com Ponceau-S e diafanizamos com ácido-acético a 5%.

Nas mesmas pacientes, pesquisamos os PDF pelo método da imunodifusão radial de Mancini. Em placas M-Partigen Fibrinogênio (Behring) que ficaram abertas por 5 min, à temperatura ambiente, aplicamos, nos três primeiros orifícios, 5 ul de plasma proteína standard liofilizado, diluído a 1:4, 1:2 e 1:1 em solução fisiológica, para a realização da curva padrão. Nos demais orifícios, aplicamos 5 ul dos soros em estudo, diluídos a 1:2 em solução fisiológica. Após 48 horas em repouso à temperatura ambiente, fizemos a leitura dos halos de precipitação formados com um aparelho visor de precisão Hyland. Com as concentrações das diluições do plasma proteína standard, traçamos a curva padrão em papel milimetrado linear, colocando as concentrações nas abscissas e o diâmetro ao quadrado das leituras, nas ordenadas.

**RESULTADOS**

São expostos nos Quadros 1,2,3. A análise dos mesmos nos revela o seguinte:

**Tempo de tromboelastina parcial, ativado (K-TTP)**

Das 24 (vinte e quatro) pacientes estudadas, apenas uma (a de nº. 18) apresenta um K-TTP algo prolongado, associado a um tempo de protrombina diminuído. Os outros parâmetros, no entanto, estão dentro da média.

QUADRO 1

	K-TTP(seg)	PROTROMBINA (%)	T. TROMBINA/CONTROLE	T. PROTAMINA (0 a +++)	F.V(%)	F.VIII(%)	FIBRINOGENIO (mg/dl)	PLAQUETAS (por mc1)	ERITRÓCITOS FRAGM. (%)	
1	V.R.	30	110	1,6	+++	94	480	310	214.000	0
2	J.S.	35	105	1,7	++	78	125	480	81.800	0
3	S.P.	39	100	0,9	0	48	44	336	280.300	0
4	A.S.	38	100	1,3	0	70	100	---	---	0
5	A.O.	36	86	1,2	0	64	60	525	230.500	0
6	A.T.S.	29	100	1,3	+	78	160	660	224.500	0
7	M.L.S.	37	100	1,6	0	120	125	396	88.700	0
8	N.M.	32	110	1,0	+	78	125	235	142.500	-
9	E.S.G.	36	105	1,2	0	115	70	---	266.200	-
10	T.C.	37	72	1,5	0	78	29	310	---	-
11	N.G.	36	75	1,0	0	70	70	340	311.400	0
12	S.B.	46	100	2,1	+	--	---	480	167.500	0,2

PROVAS HEMATOLÓGICAS

QUADRO 2

	K-TTP(seg)	PROTROMBINA (%)	T. TROMBINA/CONTROLE	T. PROTAMINA (0 a +++)	F.V(%)	F.VIII(%)	FIBRINOGENIO (mg/dl)	PLAQUETAS (por mc1)	ERITRÓCITOS FRAGM. (%)	
13	A.M.	29	105	---	0	90	100	600	276.200	0
14	E.B.	38	105	---	0	115	170	375	176.800	0
15	S.M.	32	105	1,0	+	60	160	170	212.900	0
16	F.S.	26	105	1,2	0	68	66	305	236.900	0,2
17	I.L.	33	100	1,1	0	94	180	---	183.100	0
18	T.F.	75	24	1,2	0	---	---	480	315.100	---
19	N.A.	41	100	1,0	0	---	---	---	343.800	0
20	M.I.A.	34	100	1,2	0	86	160	---	185.500	0
21	A.L.	38	100	1,1	0	125	290	---	396.500	---
22	D.M.	35	76	0,9	0	94	54	440	256.200	---
23	T.T.	32	100	1,0	0	115	140	600	270.300	---
24	E.P.	47	100	2,3	0	115	64	620	134.000	---

PROVAS HEMATOLÓGICAS

QUADRO 3

FIBRINOGENIO (mg/dl): média ± 2D. P.
Normais: 487 ± 152 (235 a 639)
Toxêmicas: 426 ± 128 (298 a 554)
PLAQUETAS (x10 <sup>3</sup> /mc1): média ± 2 D.P.
Normais: 259 ± 126 (133 a 385)
Toxêmicas: 227 ± 80 (147 a 307)

Dosagem de Fibrinogênio  
e contagem de Plaquetas

## Tempo de Protrombina

Significativamente, como já assinalamos, apenas a paciente nº. 18 apresenta acentuado encurtamento do tempo de protrombina, alteração essa não acompanhada pelos outros fatores de coagulação.

## Tempo de Trombina

Embora em dois casos não se tenha realizado tal prova, apenas nos casos de nº. 12 (doze) e 24 (vinte e quatro) o tempo de trombina esteve substancialmente aumentado (mais do dobro). Coincidentemente ou não, são estes dois casos os que apresentavam contagem de plaquetas das mais baixas. Além disso, a paciente nº. 12 teve um teste de protamina fracamente positivo e foi um dos únicos dois casos a se notar eritrócitos fragmentados, mas numa percentagem muito baixa (0,2%).

## Teste da Protamina

Os casos 1 e 2 apresentavam este teste significativamente alterado. Além disso, o nº. 24 tinha uma acentuada trombocitopenia, mas esta não era acompanhada por acentuadas alterações nas outras provas de coagulação.

## Dosagem do fator V (Fator lábil)

Se a mistura do plasma da paciente adicionado a plasma envelhecido produz tempo de protrombina maior do que o normal, isto significa que o plasma da paciente não tem Fator V suficiente para corrigir a deficiência do plasma envelhecido. Nos casos por nós estudados, apenas o de nº. 21, teve dosagem pouco acima da média normal. As outras provas dessa gestante eram normais.

## Dosagem do Fator VIII (Globulina anti-hemofílica)

Dosagens menores do que a média normal (50%) foram encontradas em somente 2 casos, mas dosagens acima da média (150%) foram verificadas em 7 gestantes, isto é, em 25% das pacientes pesquisadas. Como esta prova mede, em última análise, a atividade tromboplastica do soro, chegamos à conclusão de que, em tais soros, existe maior quantidade de tromboplastina o que foi comprovado por vários autores que estudaram as pacientes toxêmicas sob este prisma. Não havia, porém, nessas pacientes, alterações outras que denotassem um estado de hipercoagulabilidade.

## Hemácias fragmentadas

Um aspecto muito importante e, às vezes, pouco valorizado da síndrome de CIVD é a hemólise intravascular que pode também contribuir para a coagulação intravascular pela liberação do Fator IV plaquetário, substância com grande poder pró-coagulante (possui atividade anti-heparínica).

No esfregaço corado, as hemácias aparecem morfológicamente alteradas e fragmentadas. Esta alteração mecânica dos eritrócitos é causada não só pela lesão da íntima das paredes dos vasos, como também pelas múltiplas trombose formadas nas arteríolas e vênulas.

Os resultados foram por nós expressos em percentagens relativas do número de glóbulos normais. Apenas duas pacientes (nº. 12 e 16) apresentavam muito pequenas quantidades (0,2%) de hemácias fragmentadas.

A dosagem do fibrinogênio nas pacientes por nós estudadas e a contagem de plaquetas estão expressas no Quadro 3.

## Pesquisa dos PDF

Haaven (31) afirma que o achado laboratorial mais freqüente na CIVD é a presença dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio. Dube, Bhattacharya (24) e Dube são da mesma opinião. Por sua vez, Pritchard, Cunningham e Mason (60) encontraram pequeníssimas quantidades (8 ug/ml) em algumas gestantes sadias e as mesmas quantidades em outras com eclâmpsia. Resultados parecidos encontraram Gordon e colaboradores (29). Concluem estes autores que não existem, nas toxemias da gestação, aumentos patológicos dos PDF.

Com os métodos por nós empregados, os resultados foram semelhantes aos de Pritchard e colaboradores (60), isto é, não encontramos os PDF nas pacientes de nosso estudo.

## COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Um fato geralmente aceito e fartamente comprovado por inúmeros estudos é o de que a gestação induz alterações no mecanismo hemostático no sentido de uma hipercoagulabilidade.

Assim, existe um aumento da quantidade de fibrinogênio, do complexo da protrombina, dos fatores V (Fator lábil), VII (proconvertina) e VIII (Fator anti-hemofílico). Além disto, o número de plaquetas aumenta significativamente. Comprovada também está a inibição parcial da fibrinólise e um moderado bloqueio do SRE, ambos fenômenos indutores da hipercoagulabilidade sangüínea.

Além destes fenômenos, a gestação, como observa McKay (49), desempenha um papel ímpar na espécie humana em relação à reação de Shwartzman generalizada, no sentido de que atua como a dose preparatória de endotoxina no desenvolvimento da clássica e conhecida reação.

Expliquemos:

Experimentalmente, podemos produzir um fenômeno de CIVD por meio de duas injeções subseqüentes de endotoxina. A primeira dose é a sensibilizante. A segunda é a desencadeadora. Nas fêmeas grávidas, somente a segunda dose é necessária para desencadear uma CIVD, pois a gravidez desempenha o papel da dose sensibilizante.

Não bastassem estes fatos citados, a decídua gravídica e o trofoblasto são tecidos extremamente ricos em tromboplastina, um dos mais poderosos fatores pró-coagulantes e é fácil, pois, imaginar que esta substância possa penetrar na circulação materna durante a gestação e parto (41) (67) (79).

Não obstante todos estes fatos, os resultados por nós encontrados no presente trabalho e por outros autores alhures, não fornecem o suporte necessário ao conceito de que a CIVD seja essencial para o desenvolvimento das toxemias e da eclâmpsia.

Em primeiro lugar, como demonstramos, a hipercoagulabilidade sangüínea se manifesta na circulação periférica em pequena percentagem de pacientes e somente através de alguns fatores de coagulação.

Em segundo lugar, em duas patologias obstétricas clássicas nas quais existe hipercoagulabilidade sangüínea mediada pela entrada na circulação de tromboplastina, como no descolamento prematuro da placenta – entrada rápida – e no feto morto retido – entrada lenta – os sintomas da toxemia e da eclâmpsia não estão obrigatoriamente presentes.

No DPP, a CIVD é posterior ao fenômeno devido à entrada maciça de tromboplastina e mesmo que a gestante seja previamente toxêmica, esta gestose não piora após o DPP, pelo contrário, melhora.

No feto morto retido, a causa do decesso fetal pode ser uma toxemia, mas esta quase nunca é uma complicação posterior, embora a CIVD seja muitas vezes um achado importante.

Pensamos – e tal raciocínio já foi por nós exposto em artigo anterior (18) – que os dois problemas fundamentais das toxemias: o aumento da reatividade vascular e a diminuição do volume intravascular não podem ser ainda etiologicamente esclarecidos e, portanto, adequadamente resolvidos.

São, não rara vez, iatrogenicamente deteriorados, por atuações que ignoram as peculiaridades hidrelétricas e hemodinâmicas da mulher grávida.

## SUMMARY

With the present paper the authors intend to contribute to the etiopathology of toxemia in pregnancy.

Studying coagulation agents on toxemic patients during the various stages of pregnancy, they show the little or lack of importance of DIC the outbreak of the disease.

Besides several coagulation factors, they searched the degradation products of fibrinogen and he-matic fragmentation, coming to the conclusion that, although in some cases a small degree of DIC is present in toxemic patients, this alteration of the blood has no influence on the breaking out and persistence of the disease, not justifying therefore the use of heparin in the prevention and treatment of this hyper-tensive disease, specific of pregnancy.

## BIBLIOGRAFIA

- Abildgaard, F.C.: – Recognition and treatment of intravascular coagulation. – *The Journal of Pediatrics*, 74(2): 163-76, 1969.
- Altchek, A.: – Renal biopsy and its clinical correlation in toxemia of pregnancy circulation: Suppl. II:43-II:51.
- : – The renal pathology of toxemia of Obstetrics and Gynecology, 31:595, May, 1968.
- : – Glomerular lesion of toxemia. *Obstetrics and Gynecology*, 35:977, June, 1970.
- : – Et alii. The renal pathology of toxemia. – *Obstetrics and Gynecology*, 31:595, 1960.
- Baker, L.R. et alii.: – Heparin treatment of haemolytic anemia and thrombocytopenia in pre-eclampsia. – *Proceedings Royal Society of Medicine*, 60:477-480, May, 1967.
- Bennet, B. & Douglas, A.S.: – Blood coagulation mechanism. – *Clinics in haematology*, 2(1) 3-22, Feb. 1973.
- Bonnar, J.: – Warfarin anticoagulation and pregnancy. – *Lancet*, 1:862, Apr., 1971.
- : ; Redman, C.W.G.; Sheppard, B.L.: – Treatment of fetal growth retardation in utero with heparin and dipyridamole. – *European Journal of Obstetrics*, 5(1/2):123-134, 1975.
- Brain, M. C.: – Heparin treatment of haemolysis and thrombocytopenia in pre-eclampsia; Report of case and review of the literature. – *Journal Obstetrics Gynaecology British Comm.* 74:702, Oct., 1960.
- : ; Kvah, K. B.; Dixon, H. G.: – Heparin treatment of haemolysis and thrombocytopenia in pre-eclampsia. – *Journal Obstetrics Gynaecology British Comm.* 74: 702-11, Oct., 1967.
- : et alii.: – Treatment of patients with microangiopathic haemolytic anemia with heparin. – *British Journal of haematology* 15:603-21, 1968.
- Clue, offered to placental fow mystery (Benign clot formation). – *The Newsmagazine of Obstetrics and Gynecology (Ob-Gyn)*, 10(1):8, Feb. 1971.
- Coelho, E.; Salem, M.Z.; Janira, M.: – Técnicas de estudo da coagulação. S. Paulo, Artes Médicas, 1971.
- Colman, W.R.; Robboy, J.S.; Minna, D. J.: – Disseminated intravascular coagulation (DIC); an approach. – *The American Journal of Medicine*, 52:679-88, May, 1972.

- Comdie, R.G.: – A serial study of coagulation Factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. – *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 83:636-9, Aug., 1976.
- Coopland, A.T.: – Blood clotting abnormalities in relation to pre-eclampsia. – A review. *Canadian Medical Association Journal*, 100:121, Jun, 18, 1969.
- Cunha, F.M.: – Toxemia da gestação; novos conceitos etiopatogênicos, preventivos e terapêuticos. – *Revista da AMRIGS*, 19(3):123-6, dez., 1975.
- Davidson, E.C. Jr. & Phillips, L.L.: – Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 113:905-10, 1972.
- : & Phillips, L.L.: – Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1:905, Aug., 1972.
- : & Phillips, L.L.: – Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy. – *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(7), Aug. 1, 1972.
- Demmis, E.J.: – Renal biopsy in pregnancy. – *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 11:473, Jun. 1968.
- McIVER, F.A.; Smythe, C.M.: – Renal biopsy in pregnancy. – *Clinical Obstetrics Gynaecology* 11:473-86, Jun., 1968.
- Dube, B.; Bhattacharya, S.; Dube, R.K.: – Blood coagulation profile in Indian patients with pre-eclampsia and eclampsia. – *British Journal Gynaecology*, 82:35-9, Jan., 1975.
- Fletcher, Antony & Alkjaersia, Norma.: – Chromatography found to detect blood clotting preclinically (Hipercoagulation) – *The Newsmagazine of Obstetrics and Gynaecology (Ob-Gyn)*, 13(3):3, 1974.
- Fuster, V. et alii.: – Assay of platelet factor 4 in plasma. – *Mayo Clinic Proceeding*, 48:103-6, Feb., 1973.
- Galton, M.; Merritt, K.; Beller, F.: – Coagulations studies on the peripheral circulation of patients with toxemia of pregnancy: a study for the evaluation of disseminated intramuscular coagulation in toxemia. – *The Journal of Reproductive Medicine*, 6(2)89-100, Feb., 1971.
- Good, W.: – Maternal serum sialomucins during pregnancy and postpartum with pre-eclampsia. – *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 82(11): 907-16, 1975.
- Gordon, Y.B. et alii.: – Circulating levels of fibrin/fibrinogen degradation fragment E measured by radioimmunoassay in pre-eclampsia. – *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 83(4):287-91, April, 1976.
- Gore, I.: – Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis: a morphologic study of its histogenesis. – *American Journal of Pathology*, 26:155-75, 1950.
- Haanen, C.: – Early manifestations and minor forms of intramuscular clotting in man. In: *Coagulation Disorders in Obstetrics*, p. 31. – *Proceedings of the Dijkzigt Conference – Rotterdam*, Excerpta Medica Foundation, Feb., 1966.
- Henderson, A.H., Pugsley, D.J. & Thomas, D.P.: – Fibrin degradation products in pre-eclamptic toxemia and eclampsia. – *British Medical Journal*, 3:545-7, Sept., 1970.
- Hirsh, J.; Cade, J.F.; Gallm, A. J.: – Anticoagulants in pregnancy: a review of indications and complications. – *American Heart Journal*, 83:301-5, Editorial, 1972.
- : ; Cade, J.F.; O'Sullivan, E. F.: – Clinical experience with anticoagulant therapy during preprancy. – *British Medical Journal*, 1:270-3, 1970b.
- Howie, P.W.; Prentice, C.R.M.; Forbes, C.D.: – Failure of Heparin Therapy to Affect the Clinical Course of Severe Pre-eclampsia. – *British Journal Obstetrics and Gynaecology*, 82:711-7, Sept., 1975.
- Kincaid-Smith, P.: – The similarity of lesions and underlying mechanism in preeclamptic toxemia and postpartum renal failure.
- Lopez-Llera, M.: – Biopsia renal percutanea en la toxemia del embarazo. – *Gynecologia Obstetricia de Mexico*. 21:523, Jul.- Aug., 1966.
- : – Descolamiento placentario, toxemia del embarazo y biopsia renal. – *Gynec. Obstet. Mex.* 21:535, Jul.- Aug., 1966.
- : & Rubio, G.: – Severe abruptio placentalis, toxemia of pregnancy and renal biopsy. – *A Clinic Pathologic Study Am. J. Obst. Gyn.* 93(8):1144-50, Dec. 15, 1965.
- Maeck, J.V.S. et alii.: – Heparin in the treatment of toxemia of pregnancy. – *Amer. J. Obstet. Gynec.* 55:326-331, 1948, vol. 55, nº. 2.
- Margaretten, W.; Zunker, H.D.; McKan, D.G.: – Production of the generalized Schwartzman reaction in pregnant rats by intravenous infusion of thromboplastin – *Laboratory Investigation* 13:552, 1964.
- Mathewa, J.D. & Mason, T.W.: – Plasma viscosity and pre-eclampsia. – *The Lancet*, 2:405-408, Aug., 17, 1974.
- Mayo Clinic Proceedings. – Treatment of intravascular coagulation and fibrinolysis (ICF) syndromes. 49(9): 665-72, Sept., 1974.
- McCartney, C.P.: – Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy. – *Supplement II to circulation*. v. XXIX and XXX, p. II-37 to II-42, Aug., 1964.
- : – Renal morphology and function among patients with pre-eclampsia and gravidas with essential hypertension. – *Clinical Obstetrics Gynaecology*, 11:506-510, Jun., 1968.
- McKay, D.G.: – Platelet adhesiveness in toxemia. – *American Journal of Obst. Gynaec.* 90:1315, Dec., 1964.
- : – Experimental eclampsia: an electron microscope study and review. – *Arch. Pathology*, 84(6):557-97, Dec., 1967.
- : – Clinical Significance of the Pathology of Toxemia of Pregnancy. *Supplement of Circulation*. v. XXIX and XXX, p. 66-75.
- : – Experimental aspects of the Shwartzman phenomenon. In: *Coagulation Disorders in Obstetrics*, 55-67. *Proceedings of the Dwkzigt Conference Rotterdam*, Feb., 1966. Excerpta Medica Foundation.
- : – Blood coagulation and Toxemia of Pregnancy. *Glomerulonephritis. Morphology, Natural History and treatment*. 963-995. *Proceedings of an International Symposium. Royal Melbourne Hospital*, Feb., 1972. Part II Edited by: P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew and E.L. Becker.
- : – The placenta in experimental toxemia of pregnancy. – *Obstetrics and Gynaecology*, 20:1-22, 1962.
- : – De Bacalad, E. B.; Sedlis, A.: – Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy. – *American Journal Obstetrics and Gynaecology*, 90(8):1315-8, Dec. 15, 1974.
- : et alii.: – The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon. – *American Journal Obstetrics and Gynaecology*, 66(3):507-39, Sept., 1953.
- Mielsen, M. C.: – Influence of pre-eclampsia upon coagulation and fibrinolysis in women and their newborn infants immediately after delivery. – *Acta Obstetrics*

- and Gynaecology Scand., 48:523, 1969.
55. Morris, H.R. et alii.: – Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy. – *Obstetrics Gynaecology*, 24(1):32-46, July, 1964.
  56. Pagem E.W.: – Use of heparin in pre-eclampsia. – *American Journal Medicine*, 4:784, 1948.
  57. .: – On the pathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia. – *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Common-Wealth*, 79:883-894, Oct., 1972.
  58. Paul, R.E. et alii.: – Evaluation of renal biopsy in pregnancy toxemia. – *Obstetrics Gynaecology*, 34(2):235-41, Aug. 1969.
  59. Pirani, C.L. et alii.: – The renal glomerular lesions of pre-eclampsia: electron microscopic studies. – *American Journal Obstetrics Gynaecology*, 87(8):1047-70, Dec., 15, 1963.
  60. Pritchard, J.A.; Cunningham, F.G.; Mason, R.A.: – Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. – *American Journal Obstetrics and Gynaecology*, 124(8):855-64, April, 15, 1970.
  61. . Weisman, R.; Ratnoff, O.D.; Vosburg, G.J.: – Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. – *New England Journal of Medicine*, 250:89-98, 1954.
  62. Reid, D. et alii.: – Hypercoagulable states in pregnancy. – *American Journal Obstetrics and Gynaecology*, 111(4):493-504, Oct., 15, 1971.
  63. Reilly, R.A.: – Problems of haemorrhage and thrombosis in pregnancy. – *Clinics in Haematology*, 2(3):543-62, Oct., 1973.
  64. Roberts, J.M. & May, W.: – Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. – *Obst. and Gynaecology*, 48(2): 163-6, Aug., 1972.
  65. Ryarden, G.: – Tod post partum unter dem allgemeinen Klinischen erscheinungsbild der verbrauchscoagulopathie (eclampsia sine eclampsia). – *Zeitschrift für Rechtsmedizin*, 72(3):174-9, 1973.
  66. Saunders, D.M.: – Classical eclampsia with acute intravascular haemolysis. – *The Medical Journal of Australian*, 23:603-4, Sept., 23, 1967.
  67. Schneider, C.L.: – The active principle of placental toxin: thromboplastin; its inactivator in blood: antithromboplastin. – *The American Journal of Physiology*, 149: 125-30, 1947.
  68. Schneider, L.C.: – Defibrination syndrome. – *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 7(2):339-48, 1964.
  69. Scott, R. et alii.: – Acute hemolysis and thrombocytopenia in eclampsia. – *Obstetrics and Gynecology*, 36(1):128-31, 1970.
  70. Gordon, J.; Schatz, A.; Casella, J.: – Acute hemolysis and thrombocytopenia in eclampsia. Report of a case. – *Obstetrics and Gynecology*, 36(1):128-31, 1970.
  71. Searle, J.W.: – Thrombin clotting time in mild pre-eclamptic toxemia. – *Australian and New Zeland Journal Obstetrics and Gynaecology*, 6:142-4, 1966.
  72. Sheehan, H.L. & Lynch, J.B.: – Pathology of toxemia of pregnancy.
  73. Sipan, R.M.: – Mecanismos da coagulação sangüínea. – S. Paulo, Laboratórios Ayerst, 1970.
  74. Sotomayor, L.L.; Roberts, D.; Hampton, R.J.: – The nephrotic syndrome of preeclampsia. – *Southern Medical Journal*, 63:360-4, 1970.
  75. Speroff, L.: – Toxemia of Pregnancy. Mechanism and Therapeutic Management. – *The American Journal of Cardiology*, 32:582-91, Sept., 20, 1973.
  76. Torres, F.S.: – La eclampsia del puerpério a la luz de la biopsia renal. – *Ginecologia Obstetrícia Mexico*, 22 (134):1621-31, Dec. 1967.
  77. Trudinger, B.J.: – Platelets and intrauterine grow retardation in pre-eclampsia. – *British Journal Obstetrics and Gynaecology*, 83:284-6, April, 1970.
  78. Vassali, P.; Morris, H.R.; McCluskey, T.R.: – The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 467-77.
  79. ; Simon, G.; Rouiller, C.: – Production of ultra-structural glomerular lesions resembling those of toxemia of pregnancy thromboplastin infusion in rabbits. – *Nature*, 199(4898):1105-6, Sept., 14, 1963.
  80. Wardle, J.: – Fibrinolysis in pre-eclampsia toxemia of pregnancy. – *British Medical Journal*, 2:625-7, June, 1969.
  81. Wardle, E.N. & Menom, I.S.: – Fibrinolysis in pre-eclamptic toxemia of pregnancy. – *British Medical Journal*, 2:625-7, 1969.
  82. . & Wright, M.A.: – Role of fibrin in a model of pregnancy toxemia in the rabbit. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115(1):17-26, Jan., 1, 1973.
  83. Waxman, B. & Gambail, R.: – Use of heparin in disseminated intravascular coagulation. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 112(3):434-8, Feb., 1, 1972.
  84. Wentworth, P.: – Placental infarction and toxemia of pregnancy. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 99(3):318-26, Oct., 1, 1967.
  85. Whitworth, J.A. & Fairley, K. F.: – Heparin in the treatment of preeclamptic toxemia. – *Perspective Nephrology Hipertension*, 2:1027-9, 1973.
  86. Arias, F. & Mancilla, R.: – Immunofluorescent studies of liver biopsies in preeclampsia. – *Gynecologic Investigation*, 7(1-2):75, 1976.
  87. Vassali, P.; Morris, R.H.; McCluskey, R.T.: – The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. – *Journal of Experimental Medicine*, 118(3):467-77, 1963. In: *Obstetrics and Gynecology*, 17(7):1905, July, 1964.

## BIBLIOGRAFIA ADICIONAL RECOMENDADA

1. Assali, M.S. & Brinkam III, C.R.: – Changes in blood volume and blood composition. In: *Pathophysiology of gestation*. – New York, Academic Press, 1972. v. 1, Cap. 4, p. 278-81.
2. Philipp, E. E.; Barnes, J.; Newton, M.: – Blood coagulation and haemostasis. In: *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*. London, William Heinemann Medical Books, 1970. Section. IV, p. 323-40.
3. Burrow, N.G. & Ferris, S.T.: – Toxemia and hipertension. In: & . *Medical complication during pregnancy*. – Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders, 1975. p., 53-92.
4. Sheehan, H.L. & Lynch, J.B.: – Pathology of toxemia of pregnancy. – Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1973.
5. Clue offered to placental fow mystery (Benign clot formation). – *The Newsmagazine of Obstetrics and Gynecology (ob-Gyn)*, 10(1):8, Feb., 1971.
6. Fletcher, Anthony & Alkjaersig, Norma.: – Chromatography found to detect blood clotting preclinically (Hipercogulation). – *The Newsmagazine of Obstetrics and Gynecology (Ob, Gyn)*, 13(3):3, 1974.
7. Nalbadian, R.M. et alii.: – Consumption coagulopathy. – *Practical Principles of Diagnosis Management Human Pathology*, 2(3):377-88, Sept., 1971.