

**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas**

*Este exemplar corresponde à
versão final da Tese de Doutorado
apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP pela
médica Joyce M. A. Bizzacchi.*

Campinas, 20 de novembro de 1989

Cláudio A. M. Sampaio

*Prof. Dr. Cláudio A. M. Sampaio
- orientador -*

**AVALIAÇÃO DE ALGUNS PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO
SANGUÍNEA E FIBRINÓLISE EM PACIENTES
COM MIELOMA MÚLTIPLO**

Aluna:

Joyce M. A. Bizzacchi

Orientador:

Prof. Dr. Cláudio A. M. Sampaio

**Tese de Doutorado apresenta-
da à Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP**

**- Campinas -
1989**

Aos meus pais, pelo carinho, dedicação
e exemplo de vida

Ao Eros, pelo amor, incentivo e
companheirismo

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
1. O Mieloma Múltiplo.....	01
2. Hemostasia no Mieloma Múltiplo.....	03
3. O Sistema Calicreína-cininas.....	09
4. O Sistema Fibrinolítico.....	13
5. O Fígado.....	15
OBJETIVOS DO TRABALHO.....	17
MATERIAL E MÉTODOS.....	18
1. Casuística.....	18
2. Material.....	22
3. Métodos.....	23
RESULTADOS.....	27
DISCUSSÃO.....	67
1. Casuística.....	67
2. Parâmetros analisados.....	67
CONCLUSÕES.....	78
RESUMO.....	80
SUMMARY.....	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

AGRADECIMENTOS

- ao Dr. Cláudio Augusto Machado Sampaio, pela amizade, orientação na elaboração deste trabalho e estímulo à pesquisa
- aos professores da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP, especialmente a Dra. Sara T. O. Saad, pelo exemplo e apoio no desenvolvimento de um bom trabalho científico na Disciplina
- à Sra. Tânia F.G. Sieghi e Sta. Andréa M. Galizoni, técnicas do Laboratório da Divisão de Hemostasia do Hemocamp
- às técnicas do Laboratório Clínico e de Pesquisa do INCOR
- aos técnicos do Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina
- à Sta. Maria Aparecida Selleghin e Sta. Maria Letícia P. Siqueira, técnicas da Seção de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica da UNICAMP
- ao Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro de São Paulo, pelo encaminhamento de pacientes
- à Disciplina de Hematologia da Escola Paulista de Medicina, pelo encaminhamento de pacientes
- aos médicos e residentes da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
- aos funcionários do Serviço de Informática do Hemocentro
- à Sra. Célia C. V. Souza, secretária da Divisão de Hematologia do Hemocamp.

INTRODUÇÃO

1-O MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é a mais frequente das neoplasias das células plasmocíticas. A anormalidade primária nesta doença é uma proliferação incontrolada de um clone anormal de plasmócitos na medula óssea, alterando sua função normal e invadindo o tecido ósseo adjacente. As células neoplásicas usualmente sintetizam quantidades aumentadas de imunoglobulinas monoclonais (IgG, IgA, IgD ou IgE) ou de cadeias leves (kappa ou lambda), que são chamadas de componente M (Bergsagel, 1986; Salmon, 1987).

O primeiro caso de mieloma múltiplo foi descrito em 1846 por John Dalrymple, Henry Bence Jones e William MacIntyre em um homem de 46 anos, no qual se verificou proteinúria e infiltração óssea tumoral. Em 1876 Rustzky introduziu o termo mieloma múltiplo para enfatizar os múltiplos tumores ósseos. Kahler publicou uma descrição detalhada do mieloma múltiplo em 1889 e Wright em 1900 mostrou a relação entre as células do mieloma múltiplo e os plasmócitos. O diagnóstico clínico foi finalmente estabelecido com o advento, em 1930, da aspiração medular e da eletroforese de proteínas (c.f. Bergsagel, 1986).

A etiologia do mieloma múltiplo é desconhecida, no entanto, podem estar envolvidos fatores como predisposição genética, viroses oncogênicas, estímulos inflamatórios, estimulação antigênica crônica e exposição à irradiação (Salmon, 1987).

A incidência anual de mieloma múltiplo varia de 2 a 3%, sendo mais frequente em negros, e não se encontrando diferença quanto ao sexo. A idade média, ao diagnóstico, é de 62 anos (Isobe e cols., 1971; Kyle, 1975).

O plasmocitoma desenvolve-se em áreas hemopoiéticas da medula óssea, causando erosão óssea, podendo comprimir raízes nervosas, ou a própria medula espinal. A infiltração difusa da

medula óssea é muito comum. Raramente, o tumor pode se desenvolver em locais extra-ósseos (Cohen e cols., 1964; Douglas e cols., 1971; Kotner e Wang, 1972; Meyer e Schulz, 1974).

Áreas difusas ou localizadas de osteólise ocorrem ao redor do plasmocitoma, devido à estimulação dos osteoclastos por um fator liberado pelos plasmócitos, com consequente hipercalcemia (Mundy e cols., 1974).

A disfunção da medula óssea é proporcional ao acometimento medular, mas o mecanismo não está totalmente definido. Anemia é frequente, mas leucopenia e plaquetopenia também podem ocorrer (Salmon, 1973).

No mieloma múltiplo, um único tipo de imunoglobulina (IgA, IgG, IgD) ou de cadeia leve (kappa, lambda) é produzido em excesso pelas células neoplásicas, acompanhado, geralmente, pela supressão da síntese das outras imunoglobulinas (Bergsagel, 1986). O aumento da paraproteína sérica leva à expansão do volume plasmático, hemodiluição e anemia (Kopp e cols., 1969). Dependendo do tipo e da concentração de paraproteína, pode se desenvolver uma síndrome de hiperviscosidade (Preston e cols., 1978).

A excreção renal das cadeias leves da paraproteína pode causar lesão tubular, que progride até a insuficiência renal. A lesão renal também pode ocorrer por outros fatores que frequentemente estão presentes no mieloma múltiplo, como hiperuricosúria, calciúria, nefrocalcinose (Bergsagel, 1986; Defronzo e cols., 1975; Zlotnick e Rosenmann, 1975).

O quadro clínico do mieloma múltiplo é caracterizado por dores ósseas e fraturas patológicas; sintomas sistêmicos secundários à anemia; sangramento cutâneo-mucoso devido as alterações da hemostasia ou à hiperviscosidade; anorexia, náuseas, vômitos, desidratação, pela hipercalcemia; infecções devido a neutropenia, hipogamaglobulinemia e principalmente à resposta imunológica deficiente; insuficiência renal aguda ou crônica; alterações neurológicas devido à hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidade, ou compressão nervosa (Adams e cols., 1949; Bayrd e Heck, 1947; Bergsagel, 1986; Defronzo e cols., 1975; Fahey e cols., 1963; Kyle, 1975; Meyers e cols., 1972; Talerman, 1969).

2-HEMOSTASIA NO MIELOMA MÚLTIPLO

As disproteinemias estão frequentemente associadas a anormalidades da hemostasia. Estas podem ser separadas em dois grupos: aquelas associadas ao sangramento e aquelas que predisõem à trombose (Lackner, 1973).

ANORMALIDADES HEMORRÁGICAS

O sangramento no mieloma múltiplo tem incidência muito variável e, geralmente, é do tipo cutâneo-mucoso (Adams e cols., 1949; Talerman, 1969). A tendência ao sangramento pode estar diretamente relacionada à anormalidade proteica, ou ser secundária às complicações da própria doença, como insuficiência hepática, uremia, hiperesplenismo, coagulação intravascular, transfusão sanguínea, terapia com agentes alquilantes (Lackner, 1973).

As manifestações hemorrágicas decorrentes propriamente da paraproteína podem originar-se por anormalidades nas plaquetas, nos vasos, nos fatores de coagulação, na fibrinólise ou devido à hiperviscosidade.

A-ANORMALIDADES DAS PLAQUETAS

A1-Plaquetopenia

A incidência de plaquetopenia varia muito nos diversos grupos de pacientes estudados, mas raramente é suficiente para causar sangramento. Além disso, ocorre geralmente numa fase mais tardia da doença, por infiltração da medula óssea ou secundária à quimioterapia (James e cols., 1953; Verstraete e Vermylen, 1959). Perkins e cols. (1970) encontraram plaquetopenia com maior frequência em mieloma múltiplo com paraproteína do tipo IgG ou IgA.

A2-Função Plaquetária Anormal

Algumas paraproteínas interferem com a função plaquetária, e essas anormalidades são muitas vezes uma importante causa de sangramento. Parece haver uma correlação

entre a concentração e o tipo de paraproteína, com as alterações na função plaquetária (Kastury e Saraya, 1978; Perkins e cols., 1970).

Vários estudos demonstraram diminuição da liberação do fator 3 plaquetário, associada a anormalidades na agregação e adesividade plaquetária, em pacientes com macroglobulinemia e mieloma múltiplo, secundário ao recobrimento das plaquetas pela paraproteína (Farhangi e Merlini, 1986; Fritz e cols., 1986; Kasturi e Saraya, 1978).

São descritas alterações da agregação com ADP, colágeno, adrenalina, ácido araquidônico e ristocetina (Kasturi e Saraya, 1978; Mcgrath e cols., 1979; Wallace e cols., 1984).

B-ANORMALIDADES DOS VASOS

A infiltração do tecido conectivo pela paraproteína impede a exposição do colágeno e pode alterar a adesão plaquetária. Essa anormalidade é mais frequente na macroglobulinemia, mas também foi descrita em pacientes com mieloma múltiplo (Vigliano e Horowitz, 1967).

C-ANORMALIDADES DOS FATORES DE COAGULAÇÃO

Estas podem ser divididas em duas categorias: presença de inibidores da coagulação, ou redução inespecífica de um ou mais fatores da coagulação, devido a formação de complexos com a paraproteína.

Um plasma contendo um inibidor da coagulação pode ser definido como aquele que prolonga o tempo de coagulação, quando adicionado a um plasma normal. Quando há apenas a formação de complexos com o fator de coagulação, há redução na atividade coagulante do próprio plasma dos pacientes, mas sem efeito inibitório sobre um plasma normal (Lackner, 1973).

Ci-Inibidores da Coagulação

a) Inibidores da Agregação dos monômeros de fibrina

Estes inibidores são os mais frequentes e foram descritos por diversos autores (Coleman e cols., 1972; Farhangi e Merlini, 1986; Glueck e cols., 1962; Glueck e cols., 1972; Klingeman e cols., 1981; Lackner e cols., 1970; Nilén e Nilsson, 1966; Vermynen e Verstraete, 1965; Vigliano e Horowitz, 1967).

Um mecanismo de ação sugerido, é a ligação dos sítios Fab de certas proteínas do mieloma múltiplo aos monômeros de fibrina, durante a polimerização, inibindo a sua agregação (Coleman e cols., 1972; Farhangi e Merlini, 1986).

Este defeito resulta na formação de coágulos transparentes, com fina rede de fibrina (Cohen e cols., 1970; Lackner e cols., 1970), podendo ocasionar uma retração de coágulo deficiente e um prolongamento do tempo de coagulação com trombina, que geralmente não se normaliza com o sulfato de protamina. Similarmente, o tempo de coagulação do plasma com reptilase também está prolongado, praticamente excluindo um inibidor do tipo heparina (Bradley e Westrick, 1986; Coleman e cols., 1972; Lackner e cols., 1970; Soria e cols., 1975; Vigliano e Horowitz, 1967).

Como no plasma normal, no plasma de indivíduos com mieloma múltiplo que apresentam esse tipo de inibidor, adicionando-se cloreto de cálcio, ocorre um encurtamento do tempo de trombina. Contudo, devido a presença do inibidor não há correção total do tempo de trombina. O aumento da afinidade da paraproteína pelo cálcio, com consequente diminuição de cálcio disponível foi descrito em alguns estudos, mas não pode ser considerado como um mecanismo de grande importância no prolongamento do tempo de trombina (Bradley e Westrick, 1986; Cohen e cols., 1970; Coleman e cols., 1972; Farhangi e Merlini, 1986; Glueck e cols., 1962; Perkins e cols., 1970; Vigliano e Horowitz, 1967).

Um fator que pode estar envolvido na diminuição da estabilização dos monômeros de fibrina, é o bloqueio dos receptores do fator XIIIa na fibrina, próximos aos sítios de "cross-linking". Um efeito inibitório direto sobre o fator XIIIa não pode ser totalmente descartado (Klingeman e cols., 1981; Soria e cols., 1975).

Em alguns estudos verificou-se uma correlação entre as alterações na formação de fibrina e os níveis elevados de paraproteína (Klingemann e cols., 1981; Soria e cols., 1975),

mas outros trabalhos não confirmaram estes achados (Coleman e cols., 1972; Frick, 1955). Outros autores publicaram haver ligação entre as alterações e a imunoglobulina do tipo IgG (Coleman e cols., 1972; Perkins e cols., 1970; Sanches-Avalos e cols., 1969).

Budzinski e cols. (1979), descreveram um caso de mieloma múltiplo tipo IgA kappa, no qual se observou que a inibição da retração do coágulo era devido à ligação da imunoglobulina com o fibrinogênio e a fibrina, formando um complexo proteico, que induzia a formação de auto-anticorpos. A presença de um inibidor da polimerização de fibrina não necessariamente produz uma diátese hemorrágica (Lackner e cols., 1970; Perkins e cols., 1970; Verstraete e Vermeylen, 1959).

b) Inibidores do Fator VIII e do Fator de von Willebrand

Alguns casos de inibidores do fator VIII:C foram descritos; em associação com hipergamaglobulinemia essencial, em um mieloma múltiplo tipo IgA e em macroglobulinemia de Waldenstrom (Glueck e Hong, 1965; Jamra e cols., 1962; Niléhn e Nilsson, 1966; Nilsson e Wenckert, 1953).

Bovill e cols. (1986) relataram um caso de mieloma múltiplo tipo IgG, em que houve o desenvolvimento de um inibidor específico contra o fator de von Willebrand, na sua porção de cofator da ristocetina.

c) Outros Inibidores

Palmer e cols. (1984) descreveram um caso de mieloma múltiplo tipo IgG, no qual se verificou que a paraproteína tinha uma ação inibitória, agindo como cofator da antitrombina III.

Foi descrito por Chapman e cols. (1985), um caso de mieloma múltiplo tipo IgG, no qual se detectou a presença de um anticoagulante do tipo heparina, em que o tempo de trombina era corrigido pelo sulfato de protamina e o tempo de reptilase era normal.

C2-Diminuição dos Fatores de Coagulação

Há vários pacientes que apresentam diminuição de um ou mais fatores da coagulação, sem uma explicação precisa sobre o

mecanismo fisiopatológico. A trombina, os fatores V, VII, VIII, X e o fibrinogênio podem estar em níveis abaixo do normal, sem a detecção de um inibidor específico (Josso e cols., 1966; Perkins e cols., 1970; Sanches-Avalos e cols., 1969).

Foi sugerido que a formação de complexos entre o fator de coagulação e a paraproteína, levaria à diminuição do primeiro, pela depuração aumentada (Furie, 1978), e isto talvez possa explicar a redução de alguns fatores de coagulação e a ocorrência simultânea de sangramento e trombose em alguns pacientes (Henstell e Feinstein, 1956; Henstell e Klingerman, 1958).

Brody e cols. (1979) referem que pode haver ligação do fator de coagulação com a paraproteína, na superfície de linfócitos periféricos e esplênicos.

D-ANORMALIDADES DA FIBRINÓLISE

Nas paraproteinemias podem ocorrer alterações na atividade fibrinolítica. Alguns trabalhos mostraram aumento da fibrinólise detectada pela presença de produtos de degradação de fibrina, aumento da lise em placa de fibrina, ou deficiência de alfa 2-antiplasmina (Meyer e Williams, 1985; Sanches-Avalos e cols., 1969; Sirridge e cols., 1958).

E-SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE

A viscosidade do sangue, nos casos de mieloma múltiplo, pode estar elevada, pela presença da paraproteína, e uma das manifestações clínicas dessa hiperviscosidade é a diátese hemorrágica. Isso pode ser secundário à ruptura de pequenas veias, e a distúrbios da função plaquetária (Bergsagel, 1986; Schwab e Fahey, 1960).

COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS

A associação de trombose ou tromboembolismo com disproteinemia é menos frequente que as manifestações hemorrágicas. Catovsky e cols. (1970) chamaram a atenção para a frequência destas complicações. Há uma incidência de

tromboembolismo de 3%, sendo a embolia pulmonar responsável por 3% de todas as mortes. Previamente, Talerman (1969), em um estudo clínico-patológico de mieloma múltiplo, encontrou embolia pulmonar como causa de morte em aproximadamente 10% dos pacientes. Outros autores descreveram a alta incidência de trombose no mieloma múltiplo, e a ocorrência simultânea de hemorragia e trombose na macroglobulinemia (Sanches-Avalos e cols., 1969).

O mecanismo da trombose ainda não está totalmente definido. Aumento dos níveis de fibrinogênio, diminuição do tempo de coagulação com silicone, e aumento dos níveis de fator VIII foram encontrados em pacientes com mieloma múltiplo (Mohler e cols., 1967; Niléhen e Nilsson, 1966; Propp e Dylong, 1965; Sanches-Avalos e cols., 1969; Weiss e Kochwa, 1968). Não se sabe se isto necessariamente leva a um estado de hipercoagulabilidade, mas é encontrado em diversas situações clínicas com aumento da incidência de trombose.

Mohler e cols. (1967) relataram dois casos de mieloma múltiplo, nos quais se verificou um aumento da atividade inibidora sobre o ativador tissular do plasminogênio, com consequente predisposição à trombose. A síndrome de hiperviscosidade, devido ao fluxo sanguíneo lento, também pode levar à trombose (Osserman, 1968). Algumas paraproteínas comportam-se como crioglobulinas e pela sua relativa insolubilidade podem causar fenômeno de Raynaud, oclusão vascular e gangrena periférica (Osserman, 1968).

Além disso, pacientes com mieloma múltiplo são geralmente idosos, e muitas vezes ficam longos períodos acamados, condições estas que predispõem à trombose (Talerman, 1969).

3-O SISTEMA CALICREÍNA-CININAS

O sistema calicreína-cininas é composto por enzimas (calicreínas plasmática e tissular), seus respectivos substratos (cininogênios de alto e baixo peso molecular), peptídeos vasoativos (bradicinina, lisil-bradicinina e metionil-lisil-bradicinina) e enzimas que metabolizam as cininas.

A calicreína plasmática e o cininogênio de alto peso molecular são componentes da parte inicial da fase de contato da coagulação sanguínea (Kaplan e Silverberg, 1987).

Essa fase inicia-se com a ativação do fator XII, e sua interação com a calicreína plasmática e com o cininogênio de alto peso molecular. Constituem a "fase de contato", pois requerem a presença de uma superfície ativadora, que deflagra a ativação de três sistemas importantes: coagulação, fibrinólise e geração de cininas (Ogston e Bennett, 1978).

Uma variedade de substâncias atuam como superfície ativadora, por serem carregadas negativamente. A periodicidade das cargas negativas parece importante, pois nem todas as superfícies carregadas negativamente são ativadoras do fator XII (Soulier e Gozin, 1984).

Com a ligação do fator XII à superfície ativadora, pode haver uma mudança conformacional da molécula com exposição de seu sítio ativo, transformando-se em fator XIIa. Talvez também possa ocorrer uma clivagem lenta do fator XII, por um mecanismo de auto-ativação que vai se acelerar com a formação de calicreína. A presença do cininogênio de alto peso molecular também é necessária para este início de ativação (Colman e Wong, 1977; Kaplan e cols., 1986; Macmillan e cols., 1974).

A procalicreína plasmática ligada a superfície ativadora, e complexada ao cininogênio de alto peso molecular, é transformada em calicreína, por ação do fator XIIa, inicialmente; esta por sua vez quebra o fator XIIa em duas cadeias peptídicas, unidas por pontes dissulfeto, constituindo o fator alfa-XIIa. A cadeia pesada, local de ligação do fator alfa-XIIa com a superfície ativadora, é posteriormente lisada pela calicreína e pelo próprio fator XIIa, ocorrendo então a liberação de fragmentos inativos e do fator beta-XIIa, que contém o sítio ativo da molécula (Mandle e Kaplan, 1977; Rosing e cols., 1986; Soulier e Gozin, 1984).

Tanto o fator alfa-XIIa como o beta-XIIa atuam sobre a procalicreína plasmática, produzindo mais calicreína, amplificando assim o processo de ativação do fator XII (Mandle e

Kaplan, 1977; Rosing e cols., 1986; Soulier e Gozin, 1984).

O fator alfa-XIIa ativa o fator XI, que também é trazido para a superfície ativadora, ligado ao cininogênio de alto peso molecular (Colman, 1986; Kaplan e cols., 1986; Soulier e Gozin, 1984). O fator XIIa ativa o fator IX (Heck e Kaplan, 1974). O fator IXa juntamente com o fator VIII, na presença de cálcio e fator 3 plaquetário, ativa o fator X. O fator Xa, o fator V, o fator 3 plaquetário e o cálcio, convertem a protrombina em trombina. A trombina, por fim, converte o fibrinogênio em fibrina, completando a cascata da coagulação (Kaplan e cols., 1976).

Os cininogênios encontram-se no plasma sob duas formas: o de alto e o de baixo peso molecular. O cininogênio de baixo peso molecular não desempenha nenhuma função nas reações da fase de contato. A presença do cininogênio de alto peso molecular é importante nos processos de ativação do fator XII, fator XI e procalicreína plasmática, pois atua como um cofator não enzimático (Colman, 1986; Kaplan e cols., 1976; Kerbiriou e Griffin, 1979). Por sua vez, a geração de bradicinina ocorre pela ação da calicreína plasmática, do fator alfa-XIIa e do fator beta-XIIa sobre o cininogênio de alto peso molecular (Kaplan e cols., 1986; Pisano, 1975).

Além dessas funções, os cininogênios são os mais importantes inibidores de cisteíno-proteinases encontrados no plasma, caracterizando-se assim, como uma típica molécula multifuncional (Muller-Esterl, 1988).

O sistema fibrinolítico pode ser ativado pela via de contato "in vitro", mas fisiologicamente sua importância ainda não está bem definida. É a calicreína plasmática quem atua, ativando o plasminogênio em plasmina (Colman, 1986; Mandle e Kaplan, 1977; Murano, 1978; Ogston e Bennet, 1978; Soulier e Gozin, 1984).

A figura 1 ilustra a ativação dos três sistemas dependentes da fase de contato: a via intrínseca da coagulação, a geração de cininas e a fibrinólise.

As reações envolvidas na fase de contato são moduladas pela presença de inibidores plasmáticos representados pelo C1-inibidor e pela alfa 2-macroglobulina (Schreiber, 1976).

O C1-inibidor atua sobre a calicreína plasmática, sobre o fator XIIa e XIa. A inibição da calicreína plasmática ocorre pela formação de um complexo equimolar estável com o C1-inibidor, através do sítio ativo da enzima (Kaplan e cols., 1976; Travis e Salvensen, 1983).

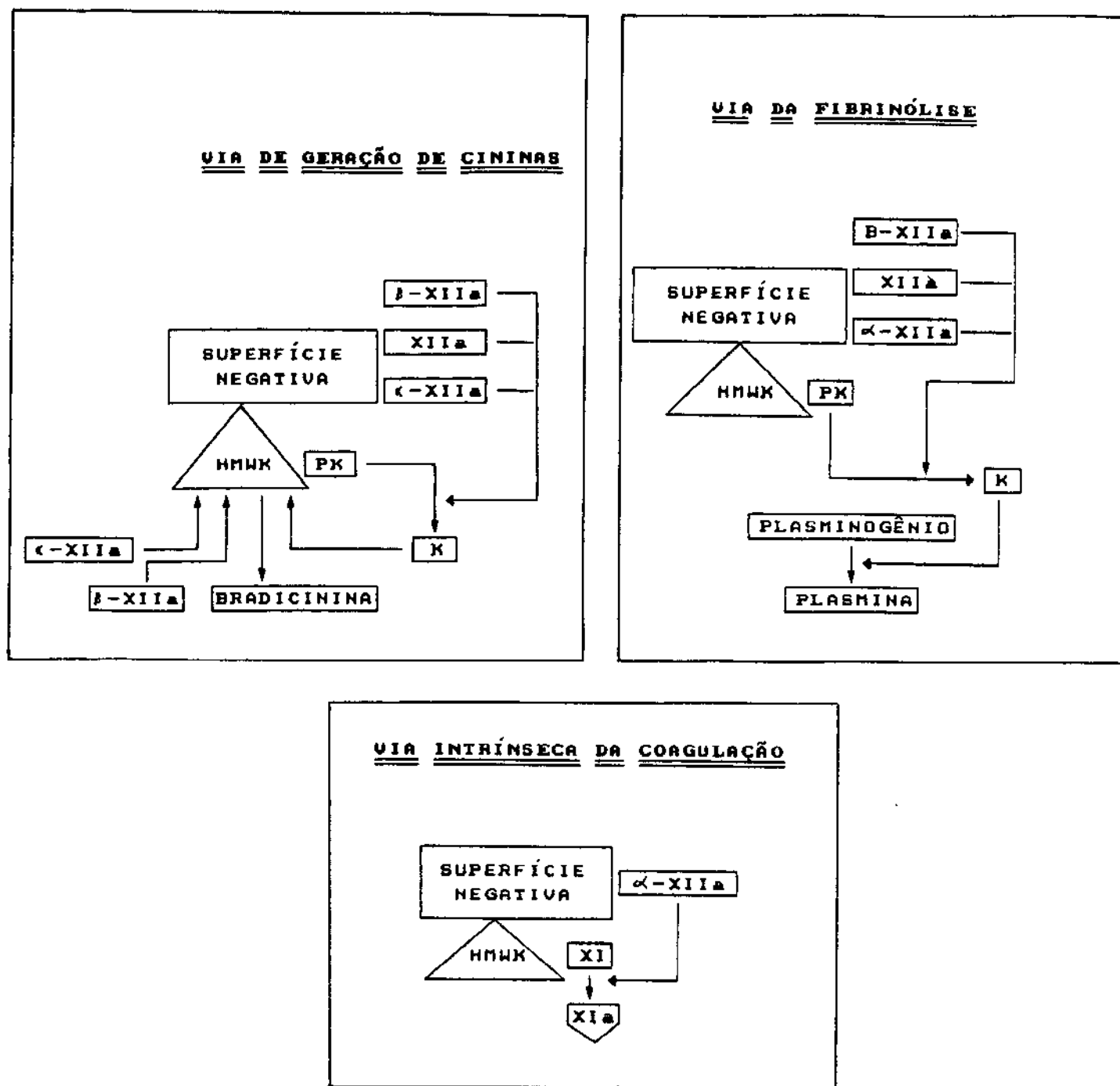


Figura 1 : Representação esquemática das três vias dependentes da fase de contato: a via intrínseca da coagulação, a via de geração de cininas e a via da fibrinólise. (PK-procalicreína plasmática; K-caliceína plasmática; HMWK-cininogênio de alto peso molecular).

A alfa 2-macroglobulina inibe a calicreína plasmática, impedindo a ligação desta com outros substratos, mas sem interagir diretamente com seu sítio ativo. O complexo alfa 2-macroglobulina-calicreína desaparece rapidamente da circulação, devido a fagocitose pelo sistema retículo-endotelial. O papel da alfa 2-macroglobulina é secundário, em relação ao C1-inibidor (Graaf e cols., 1983; Travis e Salvensen, 1983).

A alfa 1-antitripsina (alfa 1-proteinase, como é atualmente chamada), é um inibidor de proteinases do sangue capaz de inibir pobremente a calicreína plasmática, e seu papel como modulador da fase de contato não tem importância fisiológica (Travis e Salvensen, 1983; Schreiber e cols., 1976).

4-O SISTEMA FIBRINOLÍTICO

O sistema fibrinolítico é o responsável pela dissolução do coágulo de fibrina formado, e depende da transformação do plasminogênio, uma proenzima, na plasmina, que é uma serino-protease capaz de promover a hidrólise da fibrina (Collen, 1987).

A ativação do plasminogênio depende do ativador tissular do plasminogênio, que é liberado pelas células endoteliais (via extrínseca), pode ainda ser ativado pela calicreína plasmática (via intrínseca), embora fisiologicamente essa função não estar bem definida, e finalmente a fibrinólise pode ocorrer por substâncias exógenas, injetadas no organismo, com finalidade terapêutica, como a estreptoquinase, a uroquinase, a uroquinase de cadeia única (SCU-PA) e o ativador tissular do plasminogênio recombinante (Collen, 1987; Soulier e Gozin, 1984).

O plasminogênio liga-se à fibrina e vai ser convertido em plasmina, pelo ativador tissular do plasminogênio, que também está ligado a fibrina. A maior parte da plasmina gerada permanece presa à fibrina, e algumas das moléculas de plasmina liberadas da fibrina são rapidamente inibidas pela alfa 2-antiplasmina, restringindo a ação proteolítica ao coágulo de fibrina. A ligação do plasminogênio com a fibrina deve-se a presença de sítios de ligação à lisina, presentes na molécula da proenzima em regiões denominadas "kringles", que também aparecem em outras moléculas do sistema fibrinolítico (Collen, 1987).

Os inibidores da fibrinólise podem atuar na plasmina ou nos processos de ativação do plasminogênio. A alfa 2-antiplasmina é um potente inibidor da plasmina, ligando-se a ela através dos sítios de ligação de lisina, formando um complexo incapaz de atuar sobre outras proteínas que circulam no plasma. A alfa 2-macroglobulina também inibe a plasmina, mas seu papel fisiologicamente é secundário. O ativador tissular do plasminogênio é inibido pelo inibidor do ativador do plasminogênio (Baughman, 1987; Collen, 1987; Hessel e Kluft, 1986; Travis e Salvensen, 1983; Vermynlen e Chamone, 1979).

A figura 2 ilustra o mecanismo de ativação da fibrinólise e a ação dos inibidores.

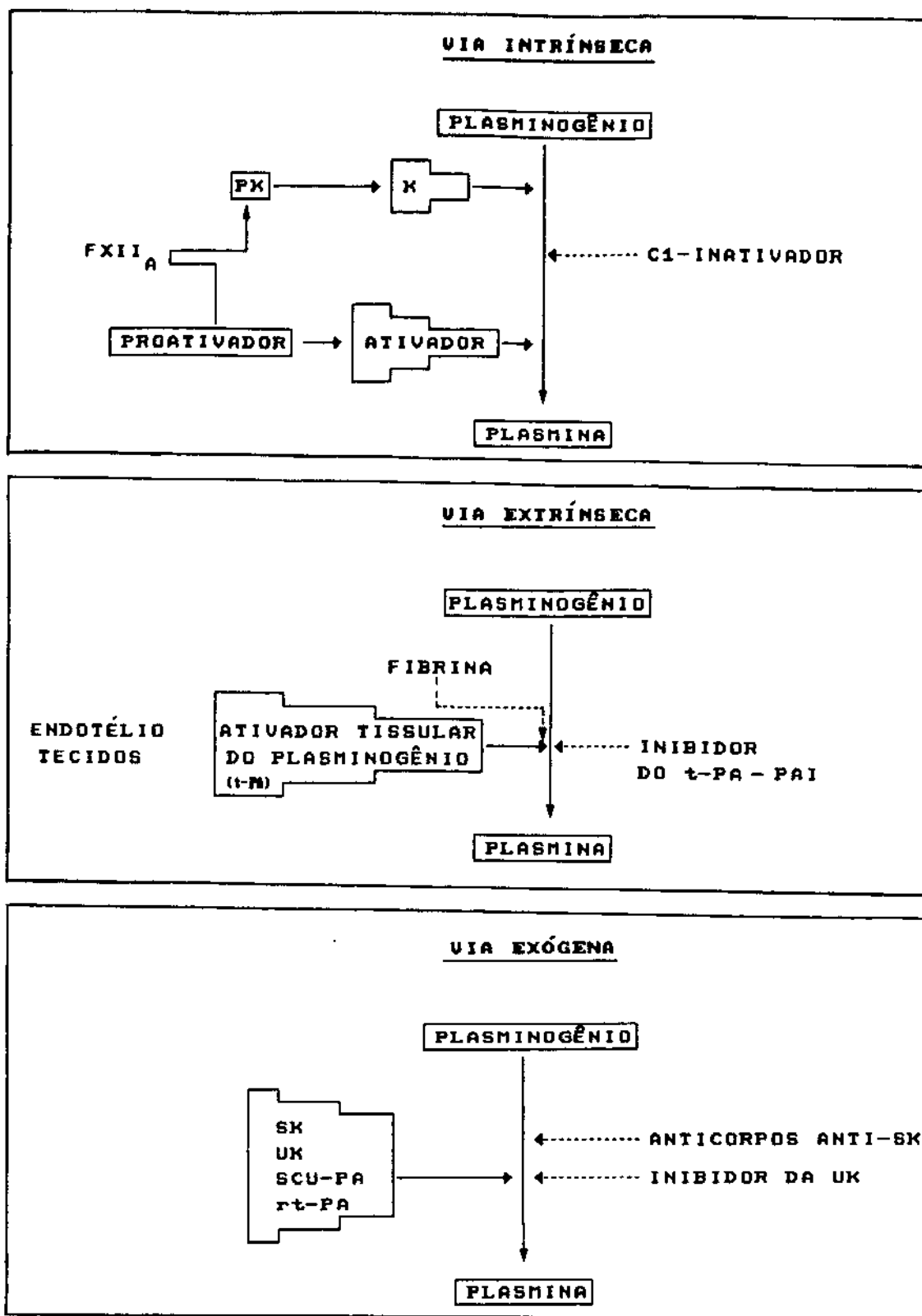


Figura 2 : Esquema representando as vias de ativação da fibrinólise, e a ação de inibidores. (PK-procalicreína; K-calicreína; SK-estreptoquinase; UK-uroquinase; t-PA-ativador tissular do plasminogênio; scu-PA-uroquinase de cadeia única).

5-O FÍGADO

O comprometimento do fígado no mieloma múltiplo é devido a sua infiltração pelos plasmócitos, amiloidose, ou colestase extra-hepática (Perez-Soler e cols., 1985; Thomas e cols., 1973). A hepatomegalia está presente numa frequência muito variável nos diversos trabalhos publicados (20-60%), mas geralmente não é muito importante (Adams e cols., 1949; Kyle, 1975; Perez-Soler e cols., 1985; Talerman, 1969; Thomas e cols., 1973).

O estudo histológico do fígado de pacientes com mieloma múltiplo mostrou infiltração plasmocítica difusa ou nodular, portal ou sinusoidal, assim como uma mistura de ambas. A colestase extra-hepática é secundária à infiltração pancreática e dos linfonodos peripancreáticos (Perez-Soler e cols., 1985). Já a amiloidose é um achado muito mais raro (Thomas e cols., 1973).

As alterações bioquímicas traduzem-se por discreta elevação das transaminases e da fosfatase alcalina, em aproximadamente 50% dos casos, e por hipoalbuminemia em 70% dos pacientes, podendo esta última ser secundária à proteinúria. Por fim, apesar destas alterações descritas acima, a função hepática é na maior parte dos casos bem conservada, não sendo habitual o encontro de insuficiência hepática (Perez-Soler e cols., 1985; Thomas e cols., 1973).

Os componentes do sistema calicreína-cininas podem estar alterados em diversas condições de comprometimento hepático. O fígado é o órgão responsável pela síntese de cininogênio, assim como provavelmente da calicreína plasmática e de outros componentes da fase de contato (Borges e Gordon, 1976; Borges e cols., 1981).

Nem sempre uma redução dos níveis de procalicreína no plasma refletem uma ativação do sistema intrínseco da coagulação, mas podem indicar um defeito da síntese desses componentes. Na hepatite viral aguda e na cirrose hepática foi observada diminuição dos níveis de procalicreína plasmática, sem redução do fator XII e de C1-inibidor, como um reflexo da alteração de síntese hepática (Cordova e cols., 1984; Cordova e cols., 1986b).

A procalicreína plasmática pode ser utilizada como um indicador prognóstico nos pacientes hepatopatas, pois apresenta níveis mais baixos naqueles com menor tempo de sobrevida (Cordova e cols., 1984; Cordova e cols., 1986a; Ferro e cols., 1987).

Por outro lado, a diminuição da concentração plasmática de procalicreína com níveis normais de prealbumina, apesar de não excluir a possibilidade da procalicreína ser um marcador de síntese proteica do hepatócito mais sensível que a prealbumina, também não descarta um "turnover" aumentado pelo fígado, como observado na forma hepato-esplênica da esquistossomose (Manoukian e Borges, 1984).

OBJETIVOS DO TRABALHO

Os objetivos do presente trabalho são:

- 1-Avaliar alguns parâmetros da coagulação sanguínea em pacientes com mieloma múltiplo;
- 2-Estudar pelo menos um componente enzimático da fase de contato da coagulação, a procalicreína plasmática e seus inibidores;
- 3-Verificar se a presença da paraproteína, o tipo de imunoglobulina (IgA, IgG), ou o tipo de cadeia leve (kappa, lambda), poderiam influenciar a coagulação.

MATERIAL E MÉTODOS

1-CASUÍSTICA

Foram estudados 27 pacientes com mieloma múltiplo, acompanhados nos ambulatórios da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, da Escola Paulista de Medicina e do Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro de São Paulo. O diagnóstico de mieloma múltiplo foi estabelecido através do quadro clínico, do inventário ósseo, e de exames laboratoriais : mielograma, eletroforese de proteínas, imunoeletroforese, dosagem de cálcio sérico e pesquisa de proteinúria de 24 horas (Durie, 1986).

Na tabela 1, verificam-se as características dos pacientes quanto à idade, sexo, tamanho do fígado palpável abaixo do rebordo costal direito, dosagem sérica de albumina, betaglobulina, gamaglobulina e cálcio, porcentagem de plasmócitos na medula óssea. Foram avaliados 11 mulheres e 16 homens, com idade variando de 40 a 76 anos ($\bar{x}$ = 62 anos).

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o tipo de imunoglobulina ou de cadeia leve da paraproteína, sendo designados como mieloma tipo IgG (10 casos) ou IgA (11 casos), e mieloma tipo kappa (11 casos) ou lambda (6 casos) respectivamente.

O fígado foi palpável a 3 cm do RCD em 2 pacientes (6%), a 2 cm do RCD em 1 paciente (3%), a 1 cm do RCD em 6 pacientes (18%), e nos pacientes restantes (73%) não foi palpável.

O cálcio sérico variou de 7.4 a 12mg/dl ($\bar{x}$ = 8.9).

A eletroforese de proteínas mostrou aumento da fração betaglobulina em 6 pacientes (23%), e da fração gamaglobulina em 12 (46%). Essas frações estavam normais em 8 pacientes (31%).

O mielograma mostrou um aumento da porcentagem de plasmócitos, com ou sem atípicas, em 23 pacientes (85%).

TABELA I : Caracterização dos pacientes com mieloma múltiplo, com relação a dados clínicos e laboratoriais

Nome	Idade (anos)	Sexo	Fígado (cm)	Plasmoc. % (MO)	Albumi- na(g%)	Beta (g%)	Gama (g%)	Cálcio mg/dl
AA	70	F	0	32	3.4	0.3	5.1	8.9
ALV	60	F	0	40	3.9	0.6	0.8	8.6
AM	72	F	3	66	3.0	0.4	8.1	8.3
AP	53	F	0	07	3.1	0.5	6.6	11.6
ARB	62	F	0	28	4.0	1.2	0.9	7.6
ARC	67	M	1	18	4.2	1.8	0.3	8.6
BB	50	M	4	55	2.2	0.6	4.8	7.0
DS	74	M	0	15	3.3	0.8	4.6	12.0
EK	66	M	0	12	4.5	0.7	1.6	7.5
GPS	68	M	0	06	4.4	0.6	5.5	9.2
HH	73	M	1	32	3.6	0.8	2.7	10.0
IRMB	49	F	1	18	2.6	0.4	0.5	7.4
JBJ	76	M	0	18	4.9	1.8	0.8	7.8
JC	45	M	1	04	4.5	1.8	0.9	11.0
JCBF	70	M	0	24	3.9	1.0	3.9	8.8
JFR	60	M	1	06	3.1	0.5	4.7	8.2
JFS	65	M	0	29	4.5	0.4	3.2	11.1
JM	63	M	0	52	3.8	2.7	0.4	9.4
JS	68	M	0	04	2.9	0.7	3.3	8.2
LGB	47	F	0	16	3.2	0.5	0.3	8.9
MJGD	40	F	0	20	2.9	0.4	2.0	8.6
MRFF	57	F	0	19	3.2	1.2	0.5	10.5
MRS	69	F	0	17	---	---	---	9.2
NRS	63	F	0	24	3.8	0.4	0.5	7.5
RAD	62	M	1	19	3.1	0.7	1.7	9.3
SAF	73	M	2	38	3.8	0.7	1.3	8.5
TFD	75	M	0	31	3.9	0.9	1.8	8.7
média	62				3.6			8.9
SD	9.9				0.6			1.3

Dos 27 pacientes 3 apresentavam-se com aumento discreto dos níveis de creatinina (AP, IRMB, NRS).

A paciente AP apresentava-se ao diagnóstico com quadro clínico de sangramento, caracterizado por epistaxe, petéquias e equimoses.

Nenhum dos pacientes apresentava alterações clínicas, como septicemia, insuficiência renal, que pudessem interferir com os dados a serem pesquisados.

Nenhum dos pacientes estava em quimioterapia ou usando outros medicamentos, na época da colheita do material, para a realização do trabalho.

A obtenção dos dados clínicos e a colheita de sangue foram realizados nos ambulatórios ou enfermarias de hematologia, dos locais anteriormente citados.

O grupo controle foi constituído de 20 indivíduos normais, selecionados entre funcionários dos laboratórios da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FCM da UNICAMP, e entre doadores voluntários do HEMOCAMP.

A tabela II mostra as características destes indivíduos em relação a idade, sexo, dosagem sérica de albumina, betaglobulina e gamaglobulina.

Foram avaliados 8 mulheres e 12 homens, com idade variando de 24 a 67 anos ($\bar{x}$ = 40 anos)

A eletroforese de proteínas foi normal em todos os indivíduos.

TABELA II : Caracterização dos indivíduos normais do grupo controle.

Controle	Idade (anos)	Sexo	Albumina (g%)	Beta (g%)	Gama (g%)
AAS	34	M	5.1	0.5	0.7
AMG	24	F	4.6	0.5	0.9
APA	37	M	3.8	0.7	1.3
FAL	34	F	5.9	0.5	0.5
FR	59	M	5.3	0.8	0.9
JEF	25	M	3.9	1.0	1.2
JQ	64	M	4.0	0.8	1.5
MCT	26	F	4.3	0.8	0.9
MG	64	M	4.3	0.6	0.5
MI	24	F	5.0	0.5	0.8
MR	61	M	4.6	0.5	0.9
DL	67	F	4.3	0.6	0.5
DO	47	M	3.8	0.8	1.2
RP	42	M	5.0	0.5	0.8
RR	29	F	5.3	0.8	0.9
SAF	38	M	5.0	0.6	1.2
SM	38	M	4.6	0.8	1.2
VGM	39	F	4.3	0.5	1.4
VR	24	F	5.9	0.7	0.9
ZZ	28	M	5.1	1.4	1.1
média	40		4.6		
SD	15		0.6		

2-MATERIAL

O fibrinogênio humano utilizado para a preparação das placas de fibrina, foi produzido no Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina.

A trombina utilizada para a realização do Tempo de Trombina foi adquirida do Laboratório Roche.

O substrato cromogênico Acetil-fenilalanil-arginil-p-nitro-anilida (APANA) foi preparado no Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina (Juliano e Juliano, 1985).

As placas de imunodifusão radial usadas para dosagem de α_1 -inibidor e de alfa 2-macroglobulina, foram procedentes do Laboratório Hoechst-Behring.

Os demais reagentes utilizados nos ensaios, foram os melhores possíveis encontrados no mercado.

3-MÉTODOS

A-MÉTODOS DE ESTUDO DO SISTEMA CALICREÍNA-CININAS

O sangue foi colhido na presença de citrato de sódio 3.8%, em uma concentração final de 0.10. Todo material usado era de plástico, para evitar a ativação da via de contato.

O sangue foi centrifugado logo após a colheita, a 600 x g por 15 minutos, à temperatura ambiente. O plasma obtido foi mantido em alíquotas a -80 C, sendo cada alíquota descongelada no momento da realização do ensaio.

O C1-inibidor e a alfa 2-macroglobulina foram dosados no plasma, pelo método de imunodifusão radial (Mancini e cols., 1965), utilizando-se placas NOR-Partigen. Os resultados foram expressos em g/l.

A concentração de procalicreína plasmática foi determinado pela hidrólise de APANA, após a ativação da procalicreína em calicreína (Ito e cols., 1982). A ativação da procalicreína do plasma fez-se pela mistura de uma alíquota deste (50 ul) com 50 ul de uma solução de sulfato dextrana em acetona 70%, a 0 C, por exatamente 15 minutos. A reação foi então interrompida pela adição de 400 ul de tampão Tris 0.05M, pH 8.0.

A atividade amidásica da calicreína plasmática sobre o substrato APANA foi medida em espectrofotômetro Beckman modelo UV 25, a 405 nm, a 37 C, em solução com tampão Tris 0.1 M, pH 8.0. A variação da absorbância foi seguida em registrador e a atividade enzimática foi calculada a partir das curvas obtidas. Define-se como uma unidade de procalicreína plasmática a quantidade da enzima que hidrolisa 1 umol do substrato por minuto, nas condições descritas. Os resultados foram expressos em U/ml.

B-AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO

O tempo de protrombina foi realizado misturando-se 100 ul de plasma citratado, com 100 ul de tromboplastina de cérebro humano, segundo o método de um estágio (Quick, 1935). Os resultados dos pacientes e do grupo controle foram expressos em relação ao tempo de coagulação de um pool de plasmas de indivíduos normais.

O tempo de tromboplastina parcial ativado foi determinado em 100 ul de plasma citratado, procedendo-se a ativação pela adição de 100 ul de caulim e 100 ul de cefalina preparada de cérebro humano (Proctor e Rappaport, 1961). Os resultados foram expressos da mesma maneira que o tempo de protrombina.

O tempo de trombina foi realizado com 200 ul de plasma citratado, e 100 ul de trombina humana, numa diluição que fornecia um tempo de coagulação de 10 a 12 segundos para o pool de plasmas de indivíduos normais; os resultados foram expressos pela relação entre o tempo obtido com o plasma do doente, ou do indivíduo controle, com aquele obtido do pool de plasmas normais.

A determinação da concentração do fator V foi realizada utilizando-se um substrato artificialmente deficiente em fator V, pelo método da correção do tempo de Quick (Quick, 1960). O substrato deficiente em fator V foi preparado pela incubação a 37 C de um pool de plasmas normais, por um tempo que fornecesse um tempo de protrombina maior que 60 segundos. Os resultados foram expressos em porcentagem.

O fibrinogênio plasmático foi medido pelo conteúdo de tirosina da fibrina formada após adição de trombina ao plasma citratado, dosado pelo reagente Folin-Ciocalteu (Ratnoff e Menzie, 1951). Os resultados foram expressos em mg/dl.

O sangue para realização destes testes foi colhido nas condições descritas para a medida de procalcireína plasmática.

C- AVALIAÇÃO DO SISTEMA FIBRINOLÍTICO

O sistema fibrinolítico foi avaliado pelo tempo de lise da euglobulina (TLE), e pela área de lise em placa de fibrina (ALPF). Utilizou-se sangue colhido de veia periférica, em tubos plásticos, contendo citrato de sódio a 3.8%, na proporção de 9:1. As amostras foram centrifugadas a 4 C, separando-se o plasma pobre em plaquetas, que foi aliquoteado e congelado imediatamente em gelo seco e etanol. Este plasma foi armazenado a -80 C, por um período máximo de 3 meses, para ensaio posterior.

Para realização do TLE, misturou-se 200 ul de plasma com 1.8 ml de água destilada, a 4 C. Para a precipitação da euglobulina adicionou-se 150 ul de ácido acético a 0.25%, pH 5.9, mantendo-se a solução por 30 minutos a 4 C. O precipitado foi separado por centrifugação a 3000 rpm por 10 minutos, a 4 C, desprezando-se o sobrenadante por inversão. Para ressuspensão,

acrescentou-se 200 μ l de tampão Tris Tween, pH 7.5, e esta mistura foi então coagulada com uma solução de trombina e cloreto de cálcio. Com o tubo mantido a 37 C, observou-se o tempo para a dissolução total do coágulo (ECAT, 1985). Os resultados foram expressos em minutos.

A medida da área de lise em placa de fibrina foi feita por método descrito por Astrup (1956a), modificando-se a diluição do fibrinogênio, que foi realizada em PBS 1:20, conforme técnica desenvolvida no Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina. A placa de fibrina foi preparada com fibrinogênio humano, utilizando-se uma solução de 0.1% de proteína coagulável, coagulada pela trombina. A fração euglobulina do plasma foi preparada como para o TLE. O precipitado foi ressuspenso em tampão barbitol gelatina EDTA, ao volume original de plasma, e foram aplicadas 3 alíquotas de 30 μ l em pontos equidistantes sobre a placa de fibrina. Utilizou-se uma placa de fibrina para cada indivíduo. As placas foram deixadas em câmara úmida a 37 C por 17 horas. Os resultados foram expressos em mm², realizando-se a leitura dos diâmetros perpendiculares das áreas de lise após este tempo.

D-AVALIAÇÃO DE OUTROS PARÂMETROS

A determinação da concentração de hemoglobina, do hematócrito e do número de leucócitos foi feito por método automático, utilizando-se o Coulter Counter Modelo S (Pinkerton, 1970).

A contagem do número de plaquetas foi realizada pelo método do oxalato de amônia (Dacie e Lewis, 1984).

Para a realização dos dois testes acima, utilizou-se sangue venoso, colhido com EDTA, segundo norma recomendada pelo "International Comitee for Standardization in Hematology" (1967).

O estudo citológico da medula óssea foi realizado através de punção aspirativa em região esternal, com agulha 18x10mm. Do material aspirado foram feitos esfregaços em lâminas, posteriormente coradas pelo Leishman, realizando-se então a contagem diferencial das células (Dacie e Lewis, 1984).

A eletroforese de proteínas foi realizada em acetato de celulose (Kohn e Feinberg, 1965). A imunoeletroforese de proteínas, para identificação do tipo de imunoglobulina e do tipo de cadeia leve da paraproteína, foi realizada com anticorpos específicos em placas de agar (Kyle, 1986).

A dosagem sérica do cálcio foi realizada pelo método da cresolftaleína-complexona (Gitelman, 1967).

O sangue para a realização destes testes foi colhido de veia periférica, em tubo de vidro, sem anticoagulante. Após a retração do coágulo, o soro foi separado por centrifugação e aliqotado. A dosagem do cálcio foi realizada no mesmo dia. O soro para eletroforese de proteínas e imunoeletroforese foi congelado a -20 C, e os testes foram realizados posteriormente, num período máximo de 2 meses.

E-MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para as variáveis com distribuição normal foi empregado o teste t de Student, comparando-se o grupo de doentes com o grupo de indivíduos normais, ou os subgrupos de doentes, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal, tipo de imunoglobulina (IgA, IgG), ou tipo de cadeia leve (kappa, lambda).

Nos casos específicos em que as variáveis não obedeciam a uma curva normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann e Whitney.

A correlação entre as variáveis foi feita pelos testes de correlação de Pearson, para 2 variáveis com distribuição normal, e o teste de correlação de Spearman, quando pelo menos uma das variáveis não obedecia à distribuição normal.

RESULTADOS

A-AVALIAÇÃO DO SISTEMA CALICREÍNA-CININAS

A procalicreína plasmática, quando medida após ativação à calicreína, não se mostrou significativamente diferente nos pacientes com mieloma múltiplo em relação ao grupo controle, embora a média dos pacientes tenha sido mais baixa do que o grupo controle (tabela III).

Na tabela IV apresentam-se os resultados da dosagem da procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal de paraproteína. A análise estatística não indicou diferença entre os grupos, embora também nesse caso a média dos pacientes com presença de pico monoclonal tenha sido mais baixa.

Na tabela V observam-se os resultados da procalicreína plasmática, em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de imunoglobulina (IgA, IgG). A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os dois grupos.

Na tabela VI observam-se os resultados da procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de cadeia leve (κ , λ) da paraproteína. A média dos pacientes que apresentam a cadeia leve κ foi menor, embora a análise estatística mostrou que a diferença entre os grupos não foi significativa.

A dosagem de C1-inibidor por método imunoquímico, em pacientes com mieloma múltiplo não foi diferente estatisticamente de indivíduos normais do grupo controle.. É interessante assinalar que a variação das medidas nos pacientes foi cerca de 30%, enquanto que no grupo controle embora menor, foi de 10% (tabela VII)

A dosagem da alfa 2-macroglobulina apresentada na tabela VIII, em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais, não mostrou diferença significativa nessa proteína, quando ela foi medida por um método imunoquímico.

TABELA III : Procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo comparada com indivíduos normais.

Paciente	Procalicreína Plasmática (U/ml)	Controle	Procalicreína Plasmática (U/ml)
AA	0.470	AAS	0.282
ALV	0.737	AMG	0.554
AM	0.371	APA	0.532
AP	0.416	FAL	0.480
ARB	0.757	FR	0.510
ARC	0.535	JEF	0.718
DS	0.233	JQ	0.396
EK	0.634	MCT	0.432
GPS	0.465	MG	0.643
HH	0.321	MI	0.287
IRMB	0.369	MR	0.564
JB	0.302	OL	0.272
JC	0.426	OO	0.376
JCBF	0.213	RP	0.406
JFR	0.282	RR	0.569
JFS	0.218	SAF	0.614
JM	0.307	SM	0.242
JS	0.445	VGM	0.341
LGB	0.218	VR	0.660
MJGB	0.406	ZZ	0.346
MRFF	0.485		
MRS	0.208		
NRS	0.277		
RAO	0.233		
SAF	0.599		
TFD	0.490		
média	0.400	média	0.460
SD	0.158	SD	0.142
N	26	N	20

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA IV : Procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico Presente	Procalicreína Plasmática (U/ml)	Pico Ausente	Procalicreína Plasmática (U/ml)
AA	0.470	ALV	0.737
AM	0.371	EK	0.634
AP	0.416	IRMB	0.369
ARB	0.757	LGB	0.218
ARC	0.535	NRS	0.277
DS	0.233	RAD	0.223
GPS	0.465	SAF	0.559
HH	0.321	TFD	0.490
JB	0.302		
JC	0.426		
JCBF	0.213		
JFR	0.282		
JFS	0.218		
JM	0.307		
JS	0.445		
MJGB	0.406		
MRFF	0.485		
média	0.385	média	0.438
SD	0.138	SD	0.196
N	17	N	8

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA V : Procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	Procalicreína Plasmática (U/ml)	IgA	Procalicreína Plasmática (U/ml)
AA	0.470	ARB	0.757
AM	0.371	ARC	0.535
AP	0.416	DS	0.223
EK	0.634	MH	0.321
GPS	0.465	JBj	0.302
JFR	0.282	JC	0.426
JFS	0.218	JCBF	0.213
RAO	0.559	JM	0.307
TFD	0.490	LGB	0.218
		MJGD	0.406
		MRFF	0.485
média	0.426	média	0.370
SD	0.137	SD	0.170
N	9	N	11

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA VI : Procalicreína plasmática em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	Procalicreína Plasmática (U/ml)	Lambda	Procalicreína Plasmática (U/ml)
AM	0.371	ALV	0,737
ARC	0.535	EK	0,634
DS	0.233	HH	0,321
GPS	0.465	IRMB	0,369
JBJ	0.302	LGB	0,218
JCBF	0.213	NRS	0,277
JFR	0.282		
JFS	0.218		
MJGD	0.406		
MRFF	0.485		
média	0,336	média	0,426
SD	0,115	SD	0,209
N	10	N	6

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA VII: C1-inibidor em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais.

Paciente	C1-inibidor (g/l)	Controle	C1-inibidor (g/l)
AA	0.479	AAS	0.352
AM	0.365	FR	0.365
ARC	0.217	JQ	0.352
BB	0.434	MG	0.392
DS	0.434	MR	0.434
GPS	0.479	OL	0.338
HH	0.434	RR	0.434
JCBF	0.240	SM	0.434
JFR	0.365		
JFS	0.240		
JS	0.434		
média	0,368	média	0,387
SD	0,101	SD	0,041
N	11	N	8

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

TABELA VIII : Alfa 2-macroglobulina em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais controles.

Paciente	Alfa 2-M (g/l)	Controle	Alfa 2-M (g/l)
AA	3.12	AAS	1.62
AM	1.62	FR	2.76
DS	1.62	JQ	2.23
GPS	2.23	MR	3.18
JCBF	3.04	MG	5.25
JFR	1.74	OL	2.90
JFS	4.41	RR	2.90
JS	2.90	SM	1.51
média	2,58	média	2.79
SD	0.97	SD	1.16
N	8	N	8

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

B-AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO

A análise do tempo de protrombina (TP) de pacientes com mieloma múltiplo não mostrou diferença significativa do grupo controle (tabela IX).

Na tabela X observam-se os resultados do tempo de protrombina (TP), em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos, de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal de paraproteína. Os pacientes com pico monoclonal de paraproteína apresentaram um aumento do tempo de protrombina de 10%, em relação aos que não apresentavam pico monoclonal (significante a $p < 0.001$).

Na tabela XI apresentam-se os resultados do tempo de protrombina (TP), em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos, de acordo com o tipo de paraproteína (IgG, IgA). A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos, indicando que a diferença observada acima não depende do tipo de imunoglobulina.

Na tabela XII, apresentam-se os resultados do tempo de protrombina (TP) em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve (kappa, lambda) da paraproteína. Os pacientes com cadeia leve tipo kappa apresentaram um aumento do tempo de protrombina de 9% em relação aos pacientes com cadeia leve lambda (significante a $p < 0.001$).

O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) não apresentou diferenças quando o grupo de pacientes foi comparado com o grupo controle (tabela XIII). Também não houve diferença significativa quando esse parâmetro foi analisado comparando-se o tipo de imunoglobulina (IgG, IgA), o tipo de cadeia leve (kappa, lambda) e a presença de pico monoclonal (Tabelas XIV, XV e XVI).

Na tabela XVII apresentam-se os resultados do tempo de trombina (TT) em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais do grupo controle. Nos pacientes houve um aumento do tempo de trombina de 23.2% em relação ao grupo controle (significante a $p < 0.005$).

A presença de pico monoclonal não foi importante para esse aumento, pois não houve diferença significativa entre o grupo de pacientes com esse pico e aqueles sem ele (tabela XVIII).

Na tabela XIX apresentam-se os resultados do tempo de trombina (TT) em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos de acordo com o tipo de paraproteína (IgG, IgA). O TT

TABELA IX : Tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos do grupo controle.

Paciente	TP	Controle	TP
	(Ti/Tn)		(Ti/Tn)
AA	1.16	AAS	1.08
ALV	1.01	AMG	0.95
AM	1.07	APA	1.07
AP	1.15	FAL	1.00
ARB	1.04	FR	1.20
ARC	1.05	JEF	1.05
BB	1.14	JQ	1.01
DS	1.18	MCT	0.90
EK	1.04	MG	1.03
GPS	1.10	MI	1.06
HH	1.01	MR	1.04
IRMB	1.08	DL	1.06
JB	1.04	OO	1.03
JC	0.95	RP	0.97
JCBF	1.15	RR	0.95
JFR	1.06	SAF	1.10
JFS	1.16	SM	1.01
JM	1.13	VGM	0.99
JS	1.06	VR	1.05
LGB	0.94	ZZ	0.98
MJGD	1.19		
MRFF	1.04		
MRS	1.00		
NRS	1.00		
RAO	0.96		
SAF	1.00		
TFD	0.89		
média	1.05	média	1.02
SD	0.07	SD	0.06
N	27	N	20

Teste t de Student

p > 0.05

TABELA X : Tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	TP	Pico	TP
Presente	(Ti/Tn)	Ausente	(Ti/Tn)
AA	1.16	ALV	1.01
AM	1.07	EK	1.04
AP	1.15	IRMB	1.08
ARB	1.04	LGB	0.94
ARC	1.05	NRS	1.00
BB	1.14	RAO	0.96
DS	1.18	SAF	1.00
GPS	1.10	TFD	0.89
HH	1.01		
JBJ	1.04		
JC	0.95		
JCBF	1.15		
JFR	1.06		
JFS	1.16		
JM	1.13		
JS	1.06		
MJGD	1.19		
MRFF	1.04		
média	1.09	média	0.99
SD	0.06	SD	0.05
N	18	N	8

Teste t de Student

$p < 0.001$

TABELA XI : Tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	TP	IgA	TP
	(Ti/Tn)		(Ti/Tn)
AA	1.16	ARB	1.04
AM	1.07	ARC	1.05
AP	1.15	DS	1.18
BB	1.14	HH	1.01
EK	1.04	JBj	1.04
GPS	1.10	JC	0.95
JFR	1.06	JCBF	1.15
JFS	1.16	JM	1.13
RAO	0.96	LGB	0.94
TFD	0.89	MJGD	1.19
		MRFF	1.04
média	1.07	média	1.06
SD	0.09	SD	0.09
N	10	N	11

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XII : Tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	TP (Ti/Tn)	Lambda	TP (Ti/Tn)
AM	1.07	ALV	1.01
ARC	1.05	EK	1.04
BB	1.14	HH	1.01
DS	1.18	IRMB	1.08
GPS	1.10	LGB	0.94
JBj	1.04	NRS	1.00
JCBF	1.15		
JFR	1.06		
JFS	1.16		
MJGD	1.19		
MRFF	1.04		
média	1.11	média	1.01
SD	0.05	SD	0.04
N	11	N	6

Teste t de Student

$p < 0.001$

TABELA XIII : Tempo de tromboplastina parcial ativado em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais.

Paciente	TTPA (Ti/Tn)	Controle	TTPA (Ti/Tn)
AA	0.89	AAS	0.90
ALV	1.40	AMG	1.00
AM	0.88	APA	1.21
AP	0.75	FAL	1.04
ARB	1.02	FR	1.00
ARC	0.93	JEF	0.95
BB	1.05	JQ	0.91
DS	1.16	MCT	1.01
EK	1.17	MG	0.91
GPS	0.97	MI	1.02
HH	0.75	MR	1.11
IRMB	0.89	DL	0.93
JB	0.99	OO	0.97
JC	0.93	RP	0.90
JCBF	1.29	RR	0.95
JFR	1.07	SAF	0.99
JFS	0.80	SM	0.80
JM	1.08	VGM	1.08
JS	1.03	VR	1.08
LGB	0.96	ZZ	0.87
MJGB	0.60		
MRFF	1.11		
MRS	0.70		
NRS	0.83		
RAO	1.07		
SAF	1.20		
TFD	0.81		
média	0.97	média	0.98
SD	0.18	SD	0.09
N	27	N	20

Teste t de Student

p > 0.05

TABELA XIV : Tempo de tromboplastina parcial ativado em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	TTPA	Pico	TTPA
Presente	(Ti/Tn)	Ausente	(Ti/Tn)
AA	0.89	ALV	1.40
AM	0.88	EK	1.17
AP	0.75	IRMB	0.89
ARB	1.02	LGB	0.96
ARC	0.93	NRS	0.83
BB	1.05	RAD	1.07
DS	1.16	SAF	1.20
GPS	0.97	TFD	0.81
HH	0.75		
JBj	0.99		
JC	0.93		
JCBF	1.29		
JFR	1.07		
JFS	0.80		
JM	1.08		
JS	1.03		
MJGB	0.60		
MRFF	1.11		
média	0.96	média	1.04
SD	0.16	SD	0.20
N	18	N	9

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XV : Tempo de tromboplastina parcial ativado em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	TTPA (Ti/Tn)	IgA	TTPA (Ti/Tn)
AA	0.89	ARB	1.02
AM	0.88	ARC	0.93
AP	0.75	DS	1.16
BB	1.05	HH	0.75
EK	1.17	JBj	0.99
GPS	0.97	JC	0.93
JFR	1.07	JCBF	1.29
JFS	0.80	JM	1.08
RAO	1.07	LGB	0.96
TFD	0.81	MJGD	0.60
		MRFF	1.11
média	0.94	média	0.97
SD	0.14	SD	0.19
N	10	N	11

Teste t de Student

p > 0.05

TABELA XVI : Tempo de tromboplastina parcial ativado em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	TTPA (Ti/Tn)	Lambda	TTPA (Ti/Tn)
AM	0.88	ALV	1.40
ARC	0.93	EK	1.17
BB	1.05	HH	0.75
DS	1.16	IRMB	0.89
GPS	0.97	LGB	0.96
JBj	0.99	NRS	0.83
JCBF	1.29		
JFR	1.07		
JFS	0.80		
MJGD	0.60		
MRFF	1.11		
média	0.97	média	1.00
SD	0.19	SD	0.24
N	11	N	6

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XVII : Tempo de trombina em pacientes com mieloma múltiplo e em indivíduos normais do grupo controle.

Paciente	TT (Ti/Tn)	Controle	TT (Ti/Tn)
AA	1.13	AAS	1.00
ALV	0.96	AMG	1.09
AM	1.09	APA	1.09
AP	1.59	FAL	0.85
ARB	0.97	FR	1.05
ARC	1.06	JEF	1.02
BB	1.84	JQ	1.00
DS	0.90	MCT	1.03
EK	1.21	MG	1.01
GPS	1.53	MI	0.98
HH	1.60	MR	0.97
IRMB	1.02	OL	0.98
JB	1.07	OO	1.03
JC	1.06	RP	0.92
JCBF	0.98	RR	1.05
JFR	1.54	SAF	0.87
JFS	1.16	SM	1.09
JM	0.95	VGM	0.90
JS	2.90	VR	0.92
LGB	0.98	ZZ	1.02
MJGB	1.06		
MRFF	0.80		
MRS	1.05		
NRS	1.31		
RAO	1.23		
SAF	0.94		
TFD	1.06		
média	1.22	média	0.99
SD	0.42	SD	0.06
N	27	N	20

Teste de Mann e Whitney

$p < 0.005$

TABELA XVIII : Tempo de trombina em pacientes com mieloma múltiplo separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	TT	Pico	TT
Presente	(Ti/Tn)	Ausente	(Ti/Tn)
AA	1.13	ALV	0.96
AM	1.09	EK	1.21
AP	1.59	IRMB	1.02
ARB	0.97	LGB	0.98
ARC	1.06	NRS	1.31
BB	1.84	RAO	1.23
DS	0.90	SAF	0.94
GPS	1.53	TFD	1.06
HH	1.60		
JB	1.07		
JC	1.06		
JCBF	0.98		
JFR	1.54		
JFS	1.16		
JM	0.95		
JS	2.90		
MJGB	1.06		
MRFF	0.80		
média	1.29	média	1.08
SD	0.49	SD	0.14
N	18	N	8

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

TABELA XIX : Tempo de trombina em pacientes com mieloma múltiplo separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	TT	IgA	TT
	(Ti/Tn)		(Ti/Tn)
AA	1.13	ARB	0.97
AM	1.09	ARC	1.06
AP	1.59	DS	0.90
BB	1.84	HH	1.60
EK	1.21	JBJ	1.07
GPS	1.53	JC	1.06
JFR	1.54	JCBF	0.98
JFS	1.16	JM	0.95
RAO	1.23	LGB	0.98
TFD	1.06	MJGD	1.06
		MRFF	0.80
média	1.33	média	1.06
SD	0.26	SD	0.19
N	10	N	11

Teste de Mann e Whitney

$p < 0.001$

mostrou um aumento de 25% nos pacientes com imunoglobulina do tipo IgG; a análise estatística mostrou uma diferença significativa ($p < 0.001$), indicando que o aumento está mais relacionado com imunoglobulina IgG.

Na tabela XX apresentam-se os resultados do tempo de trombina (TT) em pacientes com mieloma múltiplo, divididos em grupos de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína (kappa, lambda). A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos.

Na tabela XXI, apresentam-se os resultados da dosagem do fibrinogênio plasmático em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais do grupo controle. Nos pacientes houve um aumento de 31.6% no fibrinogênio em relação ao grupo controle (significante a $p < 0.001$).

Na tabela XXII apresentam-se os resultados da dosagem do fibrinogênio plasmático em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o pico monoclonal. A análise estatística mostrou que não houve diferença entre os grupos.

Entretanto a tabela XXIII mostra que o fibrinogênio plasmático em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos, de acordo com o tipo de paraproteína (IgA, IgG), está significativamente elevado nos pacientes com imunoglobulina do tipo IgG ($p < 0.001$), enquanto que nos pacientes com IgA é normal.

Na tabela XXIV apresentam-se os resultados da dosagem do fibrinogênio plasmático em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína (kappa, lambda). A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos.

Na tabela XXV apresentam-se os resultados da dosagem do fator V em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos do grupo controle. A análise estatística mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos.

C-AVALIAÇÃO DO SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Na tabela XXVI, apresentam-se os resultados do tempo de lise da euglobulina (TLE) em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais do grupo controle. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos.

TABELA XX : Resultados do tempo de trombina em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	TT (Ti/Tn)	Lambda	TT (Ti/Tn)
AM	1.09	ALV	0.96
ARC	1.06	EK	1.21
BB	1.84	HH	1.60
DS	0.90	IRMB	1.02
GPS	1.53	LGB	0.98
JBj	1.07	NRS	1.31
JCBF	0.98		
JFR	1.54		
JFS	1.16		
MJGD	1.06		
MRFF	0.80		
média	1.22	média	1.18
SD	0.30	SD	0.24
N	11	N	6

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXI : Dosagem do fibrinogênio em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos do grupo controle.

Paciente	Fibrinogênio (mg/dl)	Controle	Fibrinogênio (mg/dl)
AA	527	AMG	284
ALV	375	APA	406
AM	344	FAL	271
AP	998	FR	247
ARB	508	JEF	283
ARC	323	JQ	314
BB	375	MCT	317
DS	161	MG	315
EK	397	MI	265
GPS	483	MR	466
HH	470	OL	436
IRMB	405	OO	252
JB	327	RP	278
JC	345	RR	402
JCBF	276	SAF	290
JFR	561	SM	306
JFS	517	VGM	292
JM	345	VR	262
JS	654	ZZ	327
LGB	250		
MJGD	371		
MRFF	243		
MRS	470		
NRS	325		
RAO	437		
SAF	375		
TFD	380		
média	416	média	316
SD	158	SD	64
N	27	N	19

Teste de Mann e Whitney

$p < 0.001$

TABELA XXII : Dosagem do fibrinogênio em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	Fibrinogênio	Pico	Fibrinogênio
Presente	mg/dl	Ausente	mg/dl
AA	527	ALV	375
AM	344	EK	397
AP	998	IRMB	405
ARB	508	LGB	250
ARC	323	NRS	325
BB	375	RAO	437
DS	161	SAF	375
GPS	483	TFD	380
HH	470		
JBJ	327		
JC	345		
JCBF	276		
JFR	561		
JFS	517		
JM	345		
JS	654		
MJGD	371		
MRFF	243		
média	434	média	368
SD	187	SD	57
N	18	N	8

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

TABELA XXIII : Dosagem do fibrinogênio em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

Fibrinogênio		Fibrinogênio	
IgG		IgA	
	mg/dl		mg/dl
AA	527	ARB	508
AM	344	ARC	323
AP	998	DS	161
BB	375	HH	470
EK	397	JBj	327
GPS	483	JC	345
JFR	561	JCBF	276
JFS	517	JM	345
RAO	437	LGB	250
TFD	380	MJGD	371
		MRFF	243
média	501	média	329
SD	189	SD	99
N	10	N	11

Teste de Mann e Whitney

$p < 0.001$

TABELA XXIV : Dosagem do fibrinogênio em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	Fibrinogênio	Lambda	Fibrinogênio
	mg/dl		mg/dl
AM	344	ALV	375
ARC	323	EK	397
BB	375	HH	470
DS	161	IRMB	405
GPS	483	LGB	250
JBJ	327	NRS	325
JCBF	276		
JFR	561		
JFS	517		
MJGD	371		
MRFF	243		
média	361	média	370
SD	119	SD	75
N	11	N	6

Teste t de Student

p > 0.05

TABELA XXV : Fator V em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais do grupo controle.

Paciente	Fator V (%)	Controle	Fator V (%)
AA	82	AAS	230
ALV	270	AMG	90
AM	80	FAL	150
AP	100	FR	60
ARB	180	JEF	80
ARC	50	JQ	120
BB	60	MCT	180
DS	82	MG	120
EK	82	MI	70
GPS	120	MR	200
HH	150	OL	160
JB	42	RP	135
JC	255	SM	190
JCBF	30	VGM	150
JFR	270	VR	150
JFS	100		
JM	64		
MJGD	64		
MRFF	100		
NRS	70		
RAO	64		
SAF	100		
TFD	150		
média	111	média	139
SD	70	SD	49
N	23	N	15

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXVI : Tempo de lise da euglobulina em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais do grupo controle.

Paciente	TLE (min)	Controle	TLE (min)
AA	105	AAS	195
ALV	205	AMB	135
AM	85	APA	235
AP	135	FAL	165
ARB	165	FR	85
ARC	195	JEF	195
BB	135	JQ	105
DS	155	MCT	165
EK	195	MG	135
GPS	135	MI	120
HH	45	MR	315
JB	135	OL	255
JC	255	OO	135
JCBF	135	RP	165
JFR	335	RR	165
JFS	285	SAF	105
JM	255	SM	195
LGB	285	VGM	195
MJGB	165	VR	195
MRFF	165	ZZ	195
MRS	225		
NRS	195		
RAO	255		
SAF	105		
TFD	225		
média	183	média	172
SD	70	SD	55
N	25	N	20

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

Também não houve diferença significativa quando o tempo de lise da euglobulina foi avaliado de acordo com o pico monoclonal e o tipo de imunoglobulina (IgA, IgG) (tabelas XXVII, XXVIII).

Na tabela XXIX apresentam-se os resultados da medida da área de lise em placa de fibrina (ALPF) em pacientes e em indivíduos normais do grupo controle. A análise estatística mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos.

Na tabela XXX observam-se os resultados da medida da área de lise em placa de fibrina (ALPF) em pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos de acordo com o tipo de paraproteína (IgA, IgG). A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos.

D-AVALIAÇÃO DE OUTROS PARÂMETROS

Na tabela XXXI apresentam-se os resultados da contagem do número de plaquetas em pacientes com mieloma múltiplo e no grupo controle. A análise revelou que não houve diferença significativa, mas que o número de plaquetas foi menor nos pacientes.

A contagem de plaquetas, quando avaliada nos grupos de pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença de paraproteína, com o tipo de imunoglobulina (IgA, IgG), ou com o tipo de cadeia leve (kappa, lambda), não mostrou diferença significativa entre os grupos, indicando que esses fatores não interferem com o número de plaquetas (tabelas XXXII, XXXIII, XXXIV).

Na tabela XXXV apresentam-se os resultados da albumina sérica em pacientes com mieloma múltiplo e em indivíduos normais do grupo controle. A análise estatística revelou que houve diferença significativa entre os grupos, estando 23% mais baixa nos pacientes ($p < 0.001$).

Entretanto, ao se avaliar a dosagem de albumina sérica nos pacientes, separados de acordo com a presença de pico monoclonal, tipo de imunoglobulina (IgA, IgG) ou tipo de cadeia leve (kappa, lambda), não houve diferença entre os grupos, demonstrando que esses parâmetros não têm influência sobre a concentração sérica de albumina (tabelas XXXVI, XXXVII e XXXVIII).

TABELA XXVII : Tempo de lise da euglobulina em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	TLE	Pico	TLE
Presente	(min)	Ausente	(min)
AA	105	ALV	205
AM	85	EK	195
AP	135	LGB	285
ARB	165	MRS	225
ARC	195	NRS	195
BB	135	RAO	255
DS	155	SAF	105
GPS	135	TFD	225
HH	45		
JBJ	135		
JC	255		
JCBF	135		
JFR	335		
JFS	285		
JM	255		
MJGD	165		
MRFF	165		
média	169	média	209
SD	74	SD	56
N	17	N	8

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXVIII : Tempo de lise da euglobulina em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	TLE (min)	IgA	TLF (min)
AA	105	ARB	165
AM	85	ARC	195
AP	135	DS	155
BB	135	HH	45
EK	195	JBj	135
GPS	135	JC	255
JFR	335	JCBF	135
JFS	285	JM	255
RAO	255	LGB	285
TFD	225	MJGD	165
		MRFF	165
média	189	média	177
SD	83	SD	67
N	10	N	11

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXIX : Área de lise em placa de fibrina em pacientes com mieloma múltiplo, e no grupo controle.

Paciente	ALPF (mm ²)	Controle	ALPF (mm ²)
AA	190	AAS	100
AM	230	FR	170
AP	150	JQ	175
BB	145	MG	170
DS	120	MR	120
GPS	140	OL	140
HH	250	RP	200
IRMB	190	RR	170
JBj	140	SAF	170
JC	160	SM	170
JCBF	150		
JFR	80		
JS	150		
LGB	95		
MJGD	150		
MRFF	150		
SAF	180		
TFD	130		
média	155	média	159
SD	41	SD	30
N	18	N	10

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

TABELA XXX : Área de lise em placa de fibrina em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	ALPF (mm ²)	IgA	ALPF (mm ²)
AA	190	DS	120
AM	230	HH	250
AP	150	JBj	140
BB	145	JC	160
GPS	14	JCBF	150
JFR	80	LGB	95
TFD	130	MJGD	150
		MRFF	150
média	152	média	151
SD	47	SD	44
N	7	N	8

Teste de Mann e Whitney

$p > 0.05$

TABELA XXXI : Número de plaquetas em pacientes com mieloma múltiplo e em indivíduos do grupo controle.

Plaquetas		Controle	
Paciente	/mm ³		Plaquetas /mm ³
AA	128.000	AAS	227.000
ALV	306.000	AMG	167.000
AM	46.000	APA	295.000
AP	28.000	FAL	231.000
ARB	280.000	FR	134.000
ARC	130.000	JEF	197.000
BB	250.000	JQ	167.000
DS	136.000	MCT	210.000
EK	208.000	MG	107.000
GPS	180.000	MI	293.000
HH	156.000	OL	242.000
IRMB	195.000	OD	203.000
JC	140.000	RP	137.000
JCBF	185.000	RR	278.000
JFR	302.000	SAF	223.000
JFS	350.000	SM	272.000
JM	210.000	VGM	240.000
LGB	124.000	VR	267.000
MJGD	140.000	ZZ	193.000
MRFF	203.000		
MRS	295.000		
NRS	306.000		
RAO	294.000		
SAF	110.000		
TFD	180.000		
média	195.280	média	214.894
SD	84.974	SD	54.831
N	25	N	19

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXXII : Número de plaquetas em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de paraproteína.

Pico	Plaquetas	Pico	Plaquetas
Presente	/mm ³	Ausente	/mm ³
AA	128.000	ALV	306.000
AM	46.000	EK	208.000
AP	28.000	IRMB	195.000
ARB	280.000	LGB	124.000
ARC	130.000	NRS	306.000
BB	250.000	RAO	294.000
DS	136.000	SAF	110.000
GPS	180.000	TFD	180.000
HH	156.000		
JC	140.000		
JCBF	185.000		
JFR	302.000		
JFS	350.000		
JM	210.000		
MJGD	140.000		
MRFF	203.000		
Média	179.000	Média	215.375
SD	86.447	SD	79.085
N	16	N	8

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXXIII : Número de plaquetas em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína

Plaquetas IgG		Plaquetas IgA	
	/mm ³		/mm ³
AA	128.000	ARB	280.000
AM	46.000	ARC	130.000
AP	28.000	DS	136.000
BB	250.000	HH	156.000
EK	208.000	JC	140.000
GPS	180.000	JCBF	185.000
JFR	302.000	JM	210.000
JFS	302.000	LGB	124.000
RAO	294.000	MJGD	140.000
TFD	180.000	MRFF	203.000
média	196.600	média	170.400
SD	107.223	SD	49.306
N	10	N	10

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXXIV : Número de plaquetas em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	Plaquetas /mm ³	Lambda	Plaquetas /mm ³
AM	46.000	ALV	306.000
ARC	280.000	EK	208.000
BB	250.000	HH	156.000
DS	136.000	IRMB	195.000
GPS	180.000	LGB	124.000
JCBF	185.000	NRS	306.000
JFR	302.000		
JFS	350.000		
MJGD	140.000		
MRFF	203.000		
média	207.000	média	215.833
SD	90.266	SD	75.853
N	10	N	6

Teste t de Student

P > 0.05

TABELA XXXV : Albumina sérica em pacientes com mieloma múltiplo, e em indivíduos normais.

Paciente	Albumina (g %)	Controle	Albumina (g%)
AA	3.4	AAS	5.1
ALV	3.9	AMG	4.6
AM	3.0	APA	3.8
AP	3.1	FAL	5.9
ARB	4.0	FR	5.3
ARC	4.2	JEF	3.9
BB	2.2	JQ	4.0
DS	3.3	MCT	4.3
EK	4.5	MG	4.3
GPS	4.4	MI	5.0
HH	3.6	MR	4.6
IRMB	2.6	OL	4.3
JBJ	4.9	OO	3.8
JC	4.5	RP	5.0
JCBF	3.9	RR	5.3
JFR	3.1	SAF	5.0
JFS	4.5	SM	4.6
JM	3.8	VGM	4.3
JS	2.9	VR	5.9
LGB	3.2	ZZ	5.1
MJGB	2.9		
MRFF	3.2		
NRS	3.8		
RAO	3.1		
SAF	3.8		
TFD	3.9		
média	3.6	média	4.6
SD	0.6	SD	0.6
N	26	N	20

Teste t de Student

$p < 0.001$

TABELA XXXVI : Albumina sérica em pacientes com mieloma múltiplo, separados de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal.

Pico	Albumina	Pico	Albumina
Presente	(g %)	Ausente	(g %)
AA	3.4	ALV	3.9
AM	3.0	EK	4.5
AP	3.1	IRMB	2.6
ARB	4.0	LGB	3.2
ARC	4.2	NRS	3.8
BB	2.2	RAO	3.1
DS	3.3	SAF	3.8
GPS	4.4	TFD	3.9
HH	3.6		
JBJ	4.9		
JC	4.5		
JCBF	3.9		
JFR	3.1		
JFS	4.5		
JM	3.8		
JS	2.9		
MJGB	2.9		
MRFF	3.2		
média	3.6	média	3.6
SD	0.7	SD	0.6
N	18	N	8

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXXVII : Albumina sérica em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de paraproteína.

IgG	Albumina	IgA	Albumina
	(g %)		(g %)
AA	3.4	ARB	4.0
AM	3.0	ARC	4.2
AP	3.1	DS	3.3
BB	2.2	HH	3.6
EK	4.5	JBJ	4.9
GPS	4.4	JC	4.5
JFR	3.1	JCBF	3.9
JFS	4.5	JM	3.8
RAO	3.1	LGB	3.2
TFD	3.9	MJGD	2.9
		MRFF	3.2
média	3.5	média	3.7
SD	0.7	SD	0.6
N	10	N	11

Teste t de Student

$p > 0.05$

TABELA XXXVIII : Albumina sérica em pacientes com mieloma múltiplo, separados pelo tipo de cadeia leve da paraproteína.

Kappa	Albumina (g %)	Lambda	Albumina (g %)
AM	3.0	ALU	3.9
ARC	4.2	EK	4.5
BB	2.2	HH	3.6
DS	3.3	IRMB	2.6
GPS	4.4	LGB	3.2
JBj	4.9	NRS	3.8
JCBF	3.9		
JFR	3.1		
JFS	4.5		
MJGD	2.9		
MRFF	3.2		
média	3.6	média	3.6
SD	0.8	SD	0.6
N	11	N	6

Teste t de Student

$p > 0.05$

DISCUSSÃO

1-Casuística

Os pacientes estudados neste trabalho eram portadores de mieloma múltiplo, sendo o diagnóstico firmado de acordo com critérios clínicos e laboratoriais (Durie, 1986).

Para que a população de estudo fosse homogênea, foram excluídos pacientes que estivessem em quimioterapia, ou que tivessem recebido transfusão sanguínea nos últimos 2 meses. Também foram descartados os pacientes com insuficiência renal ou processos infecciosos, pois estes quadros clínicos podem levar a ativação da via de contato da coagulação, interferindo com a pesquisa realizada.

2-Parâmetros analisados

A fase de contato inicia-se com a ativação do fator XII, na presença de uma superfície ativadora. A procalicreína plasmática tem um papel importante nesse processo, ativando o fator XII, ao se transformar em calicreína.

Quando ocorre ativação da fase de contato, os níveis de procalicreína plasmática podem diminuir, devido ao seu consumo. Isto é observado em algumas situações clínicas, como na coagulação intravascular disseminada, na anemia falciforme e no choque séptico por endotoxina (Colman e cols., 1969; Colman e Wong, 1977; Lourenço, 1988, Saito e cols., 1976).

Nestas condições, existe ativação do fator XII, seja pelo contato com o colágeno subendotelial, exposto após lesão do endotélio, seja pela ação direta de substância como a endotoxina, que funciona como superfície ativadora, ou por uma obstrução capilar, o que desencadeia ativação dos sistemas envolvidos.

No mieloma múltiplo, a paraproteína, ou uma de suas partes, por estarem presentes de uma forma anormal, talvez pudessem ativar ou modificar funcionalmente o fator XII, a

procalicreína ou alterar a superfície ativadora. Outra possibilidade seria que mudanças na carga elétrica, ocasionadas por alterações na relação albumina/gamaglobulina, talvez promovessem ativação da via de contato, assim como ocorrem modificações nas hemácias, com formação de rouleaux (Adams e cols., 1949).

Contudo, neste trabalho, os pacientes com mieloma múltiplo apresentaram níveis de procalicreína plasmática semelhantes aos indivíduos do grupo controle. Verificou-se também que o nível de procalicreína plasmática não é influenciado pela presença ou ausência de paraproteína, pelo tipo de imunoglobulina (IgA, IgG), ou pelo tipo de cadeia leve da paraproteína, pois os pacientes quando separados em grupos de acordo com estas variáveis, não mostraram diferença na concentração plasmática de procalicreína.

Não se pode descartar totalmente que haja ligação da paraproteína, ou de uma de suas partes, com a procalicreína, bloqueando sua atividade, sem ativação da fase de contato, já que, apesar dos níveis de procalicreína plasmática não mostrarem diferença nos grupos de pacientes, quando separados de acordo com a presença de imunoglobulina, tipo de paraproteína e tipo de cadeia leve da paraproteína, a média foi mais baixa naqueles com a presença de pico monoclonal e cadeia leve kappa. Portanto, em alguns casos, isto pode ter ocorrido.

Quando ocorre ativação da fase de contato três sistemas podem ser deflagrados: o da coagulação, o da fibrinólise e o da geração de cininas.

O estudo da via intrínseca da coagulação pela medida do tempo de tromboplastina parcial ativado mostrou-se inalterado, uma vez que não houve diferença significativa entre os pacientes e o grupo controle. Verificou-se também que entre os pacientes com mieloma múltiplo, a presença de pico monoclonal, o tipo de imunoglobulina e o tipo de cadeia leve da paraproteína não influenciaram nos valores do tempo de tromboplastina parcial ativado.

Pode-se encontrar alteração da via de contato, a um nível não detectável pelo tempo de tromboplastina parcial ativado, que é um exame menos sensível, mas como os níveis de procalicreína plasmática também estavam normais nestes pacientes, estes resultados sugerem que não há ativação de nenhuma das duas vias. Contudo, não se pode descartar que alguns dos fatores medidos indiretamente pelo tempo de tromboplastina parcial ativado não estavam em concentrações abaixo do nível normal, devido a ligação com a paraproteína.

A ativação da fibrinólise pela fase de contato foi avaliada pelo tempo de lise da euglobulina e pela área de lise em placa de fibrina.

O tempo de lise da euglobulina depende dos componentes presentes no precipitado, isto é, o fibrinogênio, o plasminogênio e o ativador do plasminogênio, sem a interferência da maior parte dos inibidores (Astrup, 1956a; Blix, 1961).

Na preparação da placa de fibrina o fibrinogênio e o plasminogênio já estão presentes, portanto a área de lise expressa a atividade do ativador do plasminogênio (Astrup, 1956; Blix, 1961).

A medida do tempo de lise da euglobulina foi semelhante nos pacientes com mieloma múltiplo e nos indivíduos normais do grupo controle. Nos pacientes, a presença de pico monoclonal e o tipo de imunoglobulina não interferiram com o tempo de lise da euglobulina. Com relação a área de lise em placa de fibrina, não houve diferença significativa entre os pacientes e o grupo controle. Os pacientes com mieloma múltiplo, quando separados de acordo com o tipo de imunoglobulina, não mostraram diferença significativa quanto a área de lise em placa de fibrina.

Estes achados corroboram os da literatura, em que pelos mesmos métodos empregados, os resultados foram semelhantes (Susumu e cols., 1972; Mohler e cols., 1967). Também favorecem a hipótese de que não houve ativação da fase de contato.

O ideal para se afirmar que não há alteração da fibrinólise, é a dosagem individual do plasminogênio e do ativador do plasminogênio, pois pode-se encontrar o aumento de apenas um deles, sem que os testes realizados mostrem-se alterados. Níveis de alfa 2-antiplasmina normais também demonstram que não houve ativação da fibrinólise.

Como nestes pacientes com mieloma múltiplo verificou-se um aumento do fibrinogênio, a realização da área de lise em placa de fibrina exclui o efeito desse aumento sobre a fibrinólise, uma vez que a sua concentração é semelhante em todas as placas. Além disso, houve uma correlação inversa entre o tempo de lise da euglobulina e a área de lise em placa de fibrina.

A procalicreína plasmática é produzida no fígado, sendo considerada por diversos autores um excelente índice de capacidade de síntese proteica. Seus níveis plasmáticos podem estar mais baixos numa fase inicial de lesão hepática, quando as outras proteínas marcadoras da função de síntese proteica do fígado ainda estão em concentrações normais. Isto ocorre, porque a vida média da procalicreína é muito curta (Cordova e cols.,

1984; Cordova e cols., 1986a; Cordova e cols., 1986b; Ferro e cols., 1987; Stormorken e cols., 1978; Wong e cols., 1972).

A causa do dano hepático é um fator importante, que também influencia o nível de alteração da procalicreína plasmática (Cordova e cols., 1984).

O acometimento hepático no mieloma múltiplo, tanto clínico como histopatológico, foi descrito numa incidência de 28 a 53%, em vários trabalhos, e normalmente não é acompanhado de insuficiência hepática (Kyle, 1975; Perez-Soler e cols., 1985; Talerman, 1969).

Neste trabalho, o encontro de níveis semelhantes de procalicreína plasmática nos pacientes com mieloma múltiplo e no grupo controle, leva à hipótese de que a capacidade de síntese proteica hepática não está comprometida.

Outros parâmetros que estão relacionados à avaliação da função de síntese proteica hepática são o tempo de protrombina, a dosagem de fator V e a concentração sérica de albumina.

A dosagem do fator V revelou níveis semelhantes nos pacientes e no grupo de indivíduos normais. Estes achados estão em concordância com a literatura, sendo relatada a diminuição específica de fator V, apenas em casos esporádicos, devido a ligação com a paraproteína (Perkins e cols., 1970). Favorece a hipótese de que não há redução na capacidade de síntese do hepatócito, pois o nível reduzido de fator V é um dos achados mais precoces quando ocorre comprometimento da função hepática (Koller, 1973).

A medida do tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo mostrou níveis semelhantes ao do grupo controle, e apesar de ser um exame menos sensível às variações dos níveis plasmáticos de fatores de coagulação produzidos pelo fígado, também corrobora a hipótese de que a função hepática nestes pacientes está normal.

Vários autores descreveram que se pode encontrar um discreto aumento do tempo de protrombina em pacientes com mieloma múltiplo, devido a ligação inespecífica da paraproteína com os fatores de coagulação. Haveria a formação de complexos que se precipitariam, com alteração da atividade coagulante desses fatores (Henstell e Feinstein, 1956; Perkins e cols., 1970). Como a análise estatística revelou que os pacientes com pico monoclonal de paraproteína, ou com cadeia leve tipo kappa, apresentaram o tempo de protrombina significativamente mais elevado, os resultados obtidos podem ser decorrentes da ligação da paraproteína ou da cadeia leve kappa, com os fatores (II,V,

VII,X) avaliados indiretamente pelo tempo de protrombina.

Neste trabalho verificou-se também, que há uma correlação entre a concentração da paraproteína e o tempo de protombina ($r=0.537$), favorecendo a idéia de ligação da imunoglobulina com fatores de coagulação (figura 3).

Por outro lado, o tipo de imunoglobulina não parece ter influencia sobre o tempo de protrombina, uma vez que foi semelhante na presença de imunoglobulina IgA ou IgG.

Alguns autores interpretaram o alongamento do tempo de protrombina como secundário ao prolongamento do tempo de trombina, mas neste trabalho não houve correlação entre estas duas variáveis.

A dosagem de albumina plasmática nos pacientes com mieloma múltiplo mostrou-se significativamente mais baixa que no grupo controle ($p < 0.001$), mas não apresentou diferença significativa nos pacientes, quando separados em grupos de acordo com a presença de paraproteína, com o tipo de imunoglobulina ou com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

O nível de albumina plasmática é o produto da sua síntese, excreção e catabolismo (Manoukian e Borges, 1983; Skreede e cols., 1973; Tavil, 1972).

Existe uma considerável reserva de capacidade de síntese das proteínas produzidas no fígado. Já a capacidade de reserva para a função de excreção é muito menor. Por isso, nem sempre quando se encontra diminuição de uma proteína sintetizada no fígado, em que o catabolismo está normal, isso significa diminuição da capacidade de síntese. Essa diminuição pode ser o reflexo de uma variação na regulação da síntese (Skreede e cols., 1973).

A diminuição da albumina nestes pacientes com mieloma múltiplo pode ser explicada por diversos mecanismos.

No mieloma múltiplo a lesão renal, acompanhada de albuminúria pode ocorrer, contribuindo para a diminuição da albumina sérica (Thomas e cols., 1973). Contudo nestes casos estudados não se verificou uma correlação entre albumina sérica e proteinúria.

Assim como em outras doenças neoplásicas, pode ter havido um aumento do catabolismo proteico, inclusive da albumina (Tavil, 1972).

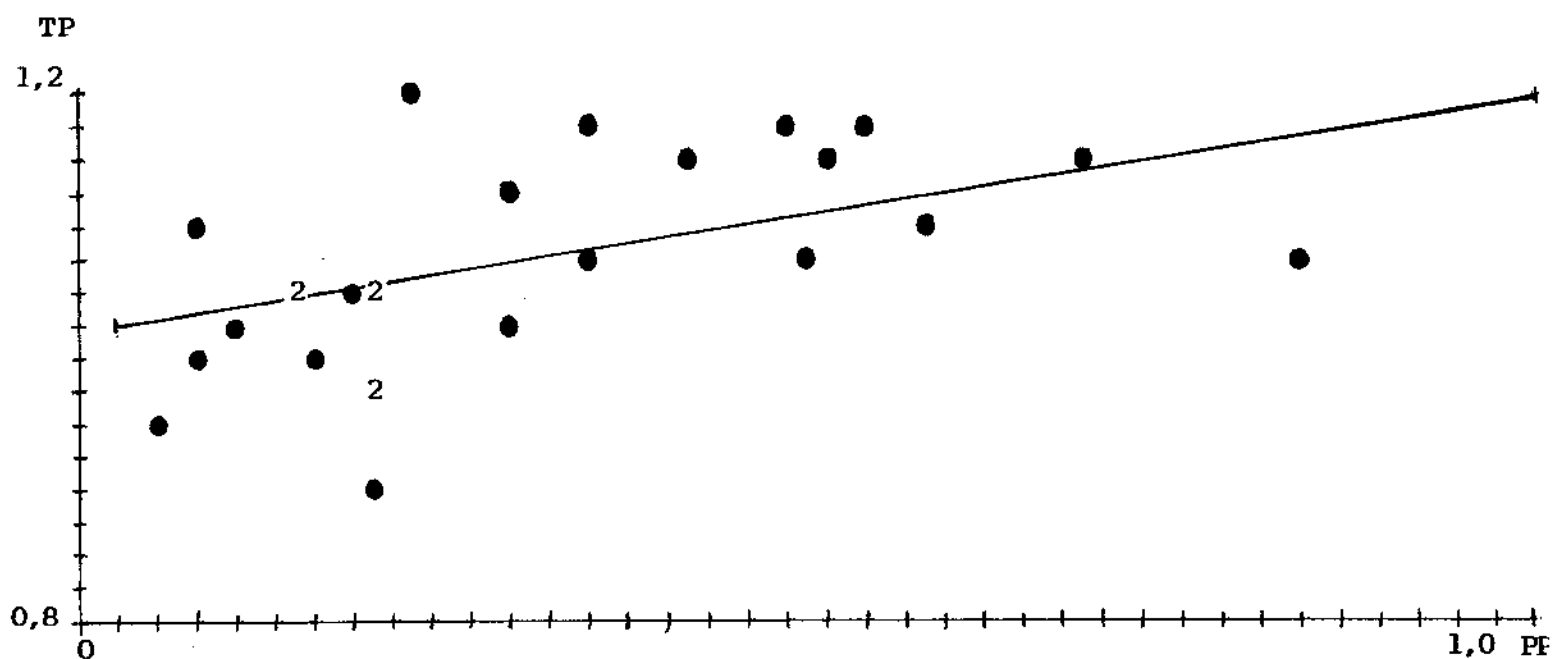


Figura 3 : Representação gráfica da análise estatística pelo teste de correlação de Pearson entre o tempo de protrombina e a concentração de paraproteína, nos pacientes com mieloma múltiplo. Observa-se uma correlação positiva estatisticamente significativa ($p < 0.05$).

Por final, pode ter ocorrido uma alteração na função hepática, quer por diminuição da capacidade de síntese, quer por alteração na capacidade de regulação da síntese, ou da função de excreção. No mieloma múltiplo, devido ao catabolismo da albumina estar muitas vezes alterado, o parâmetro de alteração da função hepática levando a uma diminuição de sua síntese não pode ser devidamente avaliado. Mas, como as outras proteínas marcadoras da função de síntese hepática não estão diminuídas, é pouco provável que a albumina baixa, que não é uma das proteínas que mais precocemente se alteram na insuficiência hepática seja decorrente de deficiência de síntese.

Keshgegian (1984) encontrou em doenças crônicas com hipergamaglobulinemia, uma relação inversa com a albumina, isto talvez ocorrendo para manter a viscosidade sanguínea. No entanto, nestes pacientes não houve correlação entre a albumina e a paraproteína, descartando essa possibilidade.

Os inibidores da calicreína, C1-inibidor e alfa 2-macroglobulina, são produzidos pelo fígado. Quando ocorre ativação da fase de contato, os níveis de inibidores reduzem-se paralelamente à redução da procalicreína plasmática (Colman e Wong, 1977; Travis e Salvensen, 1983).

Os níveis de C1-inibidor foram semelhantes nos pacientes com mieloma múltiplo, e nos indivíduos do grupo controle, sendo que a média dos pacientes foi de 0,368 mg/dl e a dos controles foi de 0,387 mg/dl, apesar de seus níveis variarem numa maior proporção nos pacientes.

Este achado favorece a hipótese de que não há ativação ou bloqueio funcional dos componentes da fase de contato, pois o C1-inibidor que é o principal inibidor da calicreína, está presente em níveis normais. Mas, em alguns pacientes verifica-se uma diminuição de C1-inibidor e procalicreína, não se podendo afastar totalmente nestes casos, que houve alteração da via de contato.

Os níveis de alfa 2-macroglobulina mostraram-se semelhantes nos pacientes com mieloma múltiplo e no grupo controle, sendo que a média dos pacientes foi de 2,58 g/l, e a do grupo controle foi de 2,79 g/l, o que é uma diferença menor do que 10%.

Este resultado reforça a hipótese de que não há ativação da fase de contato, pois da mesma forma que o C1-inibidor, a alfa 2-macroglobulina que é também um inibidor da calicreína plasmática, apresenta-se com valores normais.

A medida do tempo de trombina mostrou-se aumentada nos pacientes com mieloma múltiplo, em relação ao grupo controle. Além disso, os pacientes com imunoglobulina do tipo IgG, apresentaram um tempo de trombina mais alongado que os pacientes com imunoglobulina IgA. Por outro lado, a presença ou ausência de pico monoclonal, e o tipo de cadeia leve da paraproteína, não influenciaram o tempo de trombina nos grupos de pacientes estudados. Não houve correlação entre a concentração de imunoglobulina e o tempo de trombina.

Um achado laboratorial comum nos pacientes com mieloma múltiplo, descrito na literatura, é o aumento do tempo de trombina. Acredita-se que a imunoglobulina comporta-se como um inibidor da agregação dos monômeros de fibrina, após a ação da trombina sobre o fibrinogênio e a liberação dos fibrinopéptides. Ocorre uma ligação, pela porção Fab da paraproteína, aos monômeros de fibrina, prejudicando a formação do coágulo (Budzinsky e cols., 1979; Coleman e cols., 1972; Josso e cols., 1966; Lackner, 1973; Verstraete e Vermynen, 1959; Vigliano e cols., 1967).

Vários autores observaram que, o aumento do tempo de trombina não tem relação com a concentração da paraproteína (Coleman e cols., 1972; Frick, 1955; Jim, 1957; Klingemann e cols., 1981; Penny e cols., 1971). Por outro lado, verificou-se que o tipo de paraproteína que está mais frequentemente associado a elevações do tempo de trombina, é a imunoglobulina IgG. Isto ocorre porque a ligação entre a imunoglobulina IgG e os monômeros de fibrina é específica, enquanto que com a imunoglobulina IgA é inespecífica (Coleman e cols., 1972).

Perkins e cols. (1970) apesar de terem encontrado maior incidência de sangramento em pacientes com mieloma múltiplo de cadeia leve kappa, laboratorialmente não demonstraram nenhuma diferença significativa em diversos tipos de exames realizados.

Um outro fator que também foi citado como causa do aumento do tempo de trombina, é a diminuição da concentração de albumina plasmática, muitas vezes presente nos pacientes com mieloma múltiplo. Esta, ocasiona mudanças coloidais no plasma, que podem interferir com a atividade da trombina (Jim, 1957).

Glueck e cols. (1962) referem que, devido a ligação do cálcio com a paraproteína, a diminuição deste íon livre poderia prejudicar a formação do coágulo de fibrina.

Por fim, em alguns casos sugeriu-se que pode haver um bloqueio dos receptores do fator XIII na fibrina, interferindo com a estabilização dos monômeros de fibrina (Klingemann e cols., 1981; Soria e cols., 1975).

Neste trabalho apesar de não ter sido realizado o estudo do mecanismo de ação da imunoglobulina em cada caso, os resultados obtidos de aumento do tempo de trombina nos pacientes com mieloma múltiplo, principalmente na presença de IgG, corroboram a hipótese de haver uma inibição da agregação dos monômeros de fibrina pela paraproteína. Por outro lado a hipoalbuminemia foi um achado frequente nestes pacientes, e também pode ter colaborado para o alongamento do tempo de trombina.

A dosagem do fibrinogênio mostrou-se significativamente aumentada nos pacientes, em relação ao grupo controle.

A análise da dosagem do fibrinogênio apenas no grupo de pacientes revelou que, naqueles com imunoglobulina do tipo IgG, os níveis estavam mais elevados.

Por outro lado, não houve qualquer diferença na concentração de fibrinogênio, nos grupos de pacientes separados, de acordo com a presença ou ausência de pico monoclonal, ou com o tipo de cadeia leve da paraproteína.

O fibrinogênio é uma proteína sintetizada pelo hepatócito, e pode se elevar como resposta a um estímulo inespecífico, em algumas situações patológicas (Roberts e Cederbaum, 1972). Assim, o aumento dos níveis de fibrinogênio encontrado nestes pacientes pode ser decorrente da infiltração plasmocítica do fígado.

Na técnica laboratorial de dosagem do fibrinogênio, outras proteínas podem precipitar-se, levando a uma interpretação errônea de aumento de fibrinogênio. Neste trabalho, não houve correlação entre a elevação do fibrinogênio e a concentração da paraproteína, o que praticamente descarta esta possibilidade.

Ao se avaliar os níveis de fibrinogênio e o tempo de trombina, verifica-se uma correlação ($r=0.55$) entre esses parâmetros, pois raramente houve elevação em um, sem que o outro não estivesse também aumentado. Além disso, o aumento dos níveis de fibrinogênio e o alongamento do tempo de trombina, foram ambos predominantes em pacientes com imunoglobulina do tipo IgG.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para tentar explicar estes achados. Talvez no mieloma múltiplo com imunoglobulina do tipo IgG, ocorra maior infiltração hepática, e conseqüente aumento de fibrinogênio.

Outra possibilidade é a de que, devido às alterações na agregação dos monômeros de fibrina, principalmente na presença de IgG, haveria um menor consumo de fibrinogênio, ou uma utilização

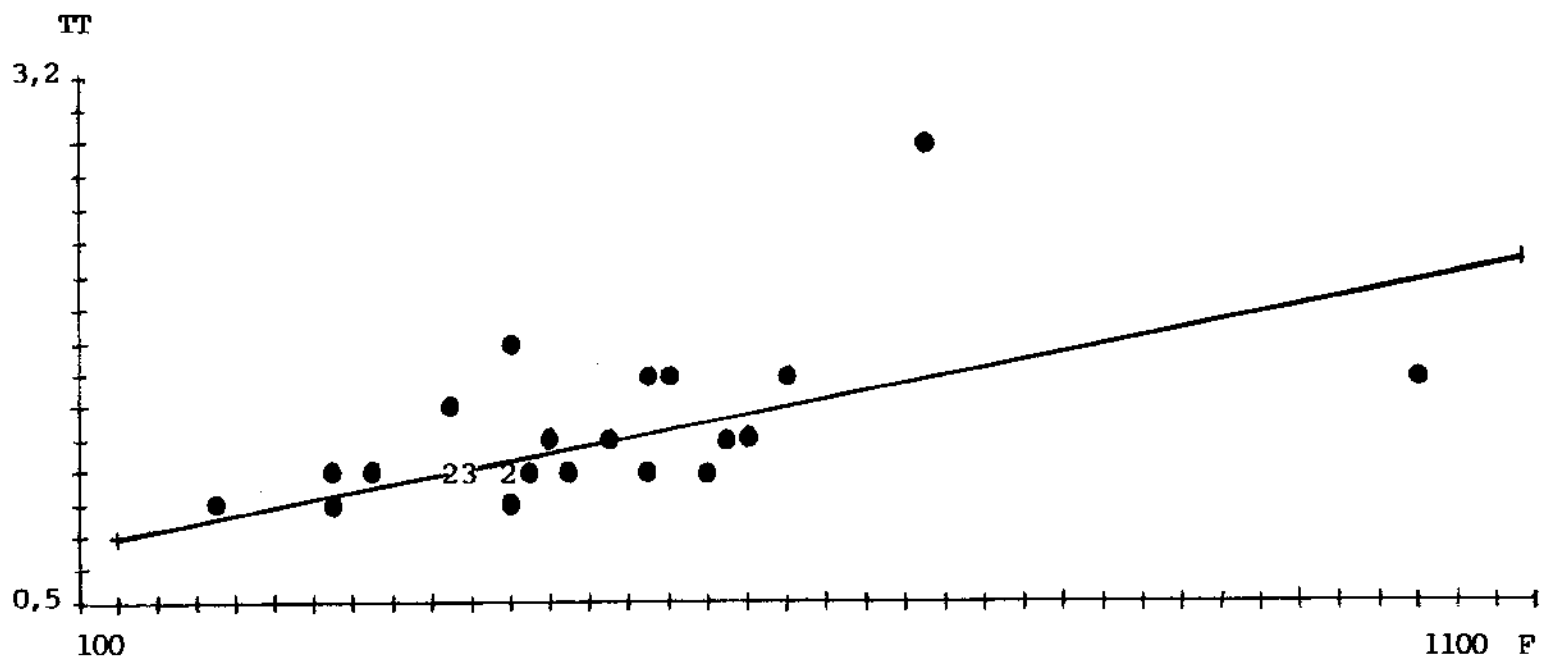


Figura 4 : Representação gráfica da análise estatística pelo teste de correlação de Spearman entre o tempo de trombina (TT) e a concentração plasmática de fibrinogênio (fib), nos pacientes com mieloma múltiplo. Observa-se uma correlação positiva estatisticamente significante ($p < 0.001$).

mais lenta, ficando este disponível em maior quantidade.

Jim (1957) relatou que um excesso de moléculas de fibrinogênio pode interferir mecanicamente com as reações de coagulação avaliadas pelo tempo de trombina. Talvez este seja um fator importante, que explique a correlação entre o tempo de trombina e a dosagem do fibrinogênio.

A contagem do número de plaquetas não mostrou diferença significativa entre os pacientes com mieloma múltiplo e o grupo controle. Da mesma forma, a avaliação da presença de pico monoclonal, do tipo de paraproteína e do tipo de cadeia leve da imunoglobulina não revelou diferença significativa nos pacientes quando separados de acordo com estas variáveis.

As alterações plaquetárias no mieloma múltiplo são principalmente de ordem funcional, devido ao recobrimento das plaquetas pela paraproteína, sendo um dos mecanismos mais importantes que predispõem ao sangramento (Cohen e cols., 1970; Fritz e cols., 1986; Lackner, 1973).

A plaquetopenia é descrita numa incidência variável, e ocorre numa fase mais tardia da doença, de acordo com o grau de infiltração medular pelos plasmócitos ou é secundária à quimioterapia (Bayrd e Heck, 1947; Fritz e cols., 1986; Penny e cols., 1971).

Os resultados encontrados sugerem que o número de plaquetas não é influenciado pela paraproteína, e corroboram os achados da literatura.

CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos no presente trabalho, podemos concluir que os pacientes com mieloma múltiplo não apresentam ativação ou alteração da fase de contato, uma vez que os níveis de procalicreína plasmática são semelhantes aos dos indivíduos controles. A paraproteína não parece ter influência sobre esse sistema, pois não houve diferença quando os pacientes foram separados em grupos de acordo com a presença de pico monoclonal, tipo de imunoglobulina e tipo de cadeia leve da paraproteína. Contudo, não se pode descartar totalmente alguma interferência, já que a média nos pacientes com pico monoclonal e cadeia leve tipo kappa, a média foi mais baixa.

Os principais inibidores da procalicreína plasmática, o C1-inibidor e a alfa 2-macroglobulina, estão em níveis semelhantes nos pacientes e controles, e isto corrobora a hipótese de que não há alteração da fase de contato nos pacientes com mieloma múltiplo.

A avaliação da via intrínseca da coagulação e da via da fibrinólise mostrou-se inalterada nos pacientes, também indicando que provavelmente não houve alteração da fase de contato, já que essas duas vias podem por ela ser deflagradas quando de sua ativação.

A função hepática de síntese proteica nestes pacientes parece estar preservada, pois apesar da dosagem de albumina diminuída, a procalicreína plasmática, o fator V e o tempo de protrombina que são exames mais sensíveis estão normais. A diminuição da albumina sérica pode ser decorrente do hipercatabolismo proteico, da proteinúria ou da hipergamaglobulinemia verificada no mieloma múltiplo.

O alongamento do tempo de protrombina verificado nos pacientes com a presença de pico monoclonal, e de cadeia leve tipo kappa, deve ser resultado da formação de complexos entre a paraproteína e os fatores II, V, VII e X. O achado de uma correlação entre a concentração da paraproteína e o tempo de protrombina também favorece esta hipótese.

Neste trabalho, o aumento do tempo de trombina, principalmente nos pacientes com imunoglobulina do tipo IgG, deve ter ocorrido pela inibição da agregação dos monômeros de fibrina.

O aumento dos níveis de fibrinogênio encontrado nos pacientes pode ser decorrente da infiltração plasmocítica do fígado. Por outro lado, como foi significativo naqueles com imunoglobulina do tipo IgG, e houve uma correlação com o alongamento do tempo de trombina, este aumento pode ter ocorrido pelo menor consumo ou uma utilização mais lenta do fibrinogênio, devido às alterações na agregação dos monômeros de fibrina.

A contagem do número de plaquetas estava normal nos pacientes, mesmo quando avaliados quanto às características da paraproteína, sugerindo que esta não tem influencia sobre esse parâmetro.

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma doença neoplásica caracterizada pela proliferação de um clone anormal de plasmócitos, que geralmente sintetizam quantidades anormais de paraproteína monoclonal. A presença da paraproteína pode interferir com a hemostasia por alterações na função plaquetária, pela infiltração do tecido conectivo impedindo a exposição do colágeno, pela formação de inibidores ou de complexos inespecíficos com os fatores de coagulação.

A procalicreína plasmática é uma proteína envolvida na fase de contato, e uma vez ativada pode deflagrar três vias: a da coagulação, a da fibrinólise e a da geração de cininas.

Foram estudados 27 pacientes com mieloma múltiplo, separados em grupos de acordo com a presença de pico monoclonal, com o tipo de imunoglobulina e com o tipo de cadeia leve da paraproteína. Avaliou-se a procalicreína plasmática, os inibidores da calicreína (o C1-inibidor e a alfa 2-macroglobulina), alguns parâmetros da coagulação sanguínea (o TP, o TTPA, o TT, o fibrinogênio, o fator V), a atividade fibrinolítica (tempo de lise da euglobulina e da área de lise em placa de fibrina) e a contagem do número de plaquetas.

Os resultados sugerem que não houve alteração da fase de contato e de duas vias dele dependentes, nos pacientes com mieloma múltiplo, uma vez que não houve diferença significativa nos níveis de procalicreína plasmática e seus inibidores, C1-inibidor e alfa 2-macroglobulina, assim como do tempo de tromboplastina parcial ativado, do tempo de lise da euglobulina e da área de lise em placa de fibrina. Contudo, não se pode descartar totalmente que houve alguma interferência da paraproteína com a procalicreína plasmática, já que a média de seus valores estava mais baixa nos pacientes com pico monoclonal de paraproteína e cadeia leve tipo kappa.

Verificou-se um alongamento do tempo de protrombina nos pacientes com a presença de pico monoclonal ou de cadeia leve kappa, e isto pode ter ocorrido pela formação de complexos inespecíficos entre a paraproteína e os fatores II, V, VII e X.

A alteração de coagulação mais frequente descrita na literatura, em pacientes com mieloma múltiplo, é a inibição específica da agregação dos monômeros de fibrina. Isto provavelmente pode ser evidenciado neste trabalho pelo aumento significativo do tempo de trombina, principalmente na presença de imunoglobulina IgG.

Observou-se um aumento nos níveis de fibrinogênio nos pacientes, mais frequente na presença de imunoglobulina IgG, e com uma correlação com o tempo de trombina. Isto pode ter ocorrido por uma utilização mais lenta ou pelo menor consumo de fibrinogênio, devido às alterações na fase final da coagulação.

Apesar da hipoalbuminemia verificada nestes pacientes, a procalicreína plasmática, a dosagem do fator V e o tempo de protrombina não estão alterados, sugerindo que a função hepática de síntese proteica não está comprometida.

Finalmente, como nos pacientes não houve alteração do número de plaquetas, mesmo quando analisado em relação à paraproteína, isto favorece a hipótese de que esta não tem influência sobre este parâmetro.

SUMMARY

Multiple myeloma is a neoplastic disease characterized by the proliferation of an abnormal clone of plasmocytes, which generally synthesize abnormal amounts of monoclonal immunoglobulin.

Presence of paraprotein can modify the hemostasis through alteration in the platelet function, infiltration of the connective tissue interfering with the collagen exposition, formation of specific inhibitors or unespecific complexes with coagulation factors.

Plasmatic prokallikrein is a protein involved in the contact phase and once activated can deflagrate three pathways: coagulation, fibrinolysis and kinin generation.

Patients with multiple myeloma were studied, separated into groups in accordance to the presence of monoclonal peak, immunoglobulin type and paraprotein light chain. Plasmatic prokallikrein, kallikrein inhibitors (C1-inhibitor and alfa 2-macroglobulin), some parameters of blood coagulation (TP, TTPA, TT, fibrinogen and factor V), fibrinolytic activity (euglobulin lysis time and lysis area in fibrin plates) and number of platelets were evaluated. The patients were compared to a control group of normal individuals.

It has been suggested through the results that there was no modification in the contact phase and in the two pathways which depend on it, since there was no significant difference between the levels of plasmatic prokallikrein and their inhibitors, as well as activated partial thromboplastin time, euglobulin lysis time and lysis area in fibrin plate in the patients and controls.

A prolongation of prothrombin time in patients with monoclonal peak or kappa light chain was observed. This can be a consequence of the formation of unespecific complexes between paraprotein and coagulation factors II, V, VII and X.

The most frequent coagulation change previously described in patients with multiple myeloma is the specific inhibition of fibrin monomer aggregation, with the prolongation of thrombin time. This can be the mechanism responsible for the significant increase in the thrombin time, mainly in the presence of immunoglobulin IgG, observed in these patients.

A significant increase in fibrinogen levels in patients was observed, more frequently in the presence of immunoglobulin IgG, and with a correlation with the thrombin time. This probably occurred by a slower utilization or less fibrinogen consumption, due to modification during the final coagulation phase.

In spite of hypoalbuminemia showed by these patients, plasmatic prokallikrein, coagulation factor V and prothrombin time are not altered, and this suggests that liver function of protein synthesis is not impaired.

Finally, as there was no change in the platelet number in the patients, even in relationship with the paraprotein, the present results corroborate the hypothesis that the immunoglobulin has no influence on the platelet count.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, W.S., ALLING, E.L., LAWRENCE, J.S.. (1949). Multiple myeloma - its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities. *Am. J. Med.*; 6: 141.
- ASTRUP, T.. (1956a). Fibrinolysis in the organism. *Blood*; 11: 781.
- ASTRUP, T.. (1956b). The biological significance of fibrinolysis. *Lancet*; IX: 565.
- BAUGHMAN, R.A. (1987). Pharmacokinetics of tissue plasminogen activator, pp. 41, in Sobel, B.E., Collen, D., Grossbard, E. B., 1st. edition, *Tissue Plasminogen Activator in Thrombolytic Therapy*, Marcel Dekker.
- BAYRD, E.D., HECK, F.J.. (1947). Multiple myeloma - a review of eighty-three proved cases. *JAMA*; 133: 147.
- BERGSAGEL, D.E. (1986). Plasma cell myeloma, pp. 1078, in Williams, J. W., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A., 3rd. edition, *Hematology*, McGraw-Hill Book Company.
- BLIX, S.. (1961). The fibrinolysis of plasma clots under various conditions. *Acta Med. Scand.*; 169: 495.
- BORGES, D.R., GORDON, H.. (1976). Kininogen and kininogenase synthesis by the liver of normal and injured rats. *J. Pharm. Pharmac.*; 8: 44.
- BORGES, D.R., WEBSTER, M.E., GUIMARÃES, J.A., PRADO, J.L.. (1981). Synthesis of prekallikrein and metabolism of plasma kallikrein by perfused rat liver. *Biochem. Pharmac.*; 30 (10) : 1065.
- BOVIL, E.G., ERSHLER, W.B., GOLDEN, E.A., TINDLE, B.H., EDSON, J.R.. (1986). A human myeloma-produced monoclonal protein directed against the active subpopulation of von Willebrand factor. *Am. J. Clin. Pathol.*; 85 (1) : 115.

- BRADLEY, T.H., WESTRICK, M.A.. (1986). Multiple myeloma with polyneuropathy and coagulopathy. Arch. Int. Med.; 146: 993.
- BRODY, J.I., HAIDAR, M.E., ROSSMANN, R.E.. (1979). A hemorrhagic syndrome in Waldenstrom's macroglobulinemia secondary to immunoadsorption of factor VIII. N. Engl. J. Med.; 300: 408.
- BUDZYNSKI, A.Z., STEPHANIE, A.O., PANDYA, B.V.. (1979). Binding of myeloma monoclonal immunoglobulin with fibrinogen and fibrin. Thromb. Haemost.; 18: 190.
- CATOVSKY, D., IKOKU, N.B., PITNEY, W.R., GALTON, D.A.G.. (1970). Thromboembolic complications in myelomatosis. Br. Med. J.; 3: 438.
- CHAPMAN, G.S., GEORGE, C.B., DANLEY, D.L.. (1985). Heparin-like anticoagulant associated with plasma cell myeloma. Am. J. Clin. Pathol.; 83 (6) : 764.
- COHEN, D.M., SVIEN, H.J., DAHLIN, D.C.. (1964). Long-term survival of patients with myeloma of the vertebral column. JAMA, 187: 914.
- COHEN, I., AMIR, J., BEN-SHAUL, Y., PICK, A., VRIES, A.. (1970). Plasma cell myeloma associated with an unusual myeloma protein causing impairment of fibrin aggregation and platelet function in a patient with multiple malignancy. Am. J. Med.; 48: 766.
- COLEMAN, M., VIGLIANO, E.M., WEKSLER, M.E., NAHEMAN, R.L.. (1972). Inhibition of fibrin monomer polymerization by lambda myeloma globulins. Blood; 39 (2) : 210.
- COLLEN, D.. (1987), Biological properties of plasminogen activators, pp.3, in Sobel, B.E., Collen, D., Grossbard, E.B, 1st. edition, Tissue Plasminogen Activator in Thrombolytic Therapy, Marcel Dekker.
- COLMAN, W.R., MASON, J.W., SHERRY, S.. (1969). The kallikreinogen-kallikrein enzyme system of human plasma. Assay of components and observations in disease states. Ann. Int. Med.; 71: 763.
- COLMAN, R.W., WONG, P.Y.. (1977). Participation of Hageman factor dependent pathways in human diseases states. Thromb. Haemost.; 38: 751.
- COLMAN, R.W.. (1986). Regulation of the plasma - kallikrein - kininogen system. Adv. Exp. Biol.; 198 b : 178.

- CORDOVA, C., MUSCA, A., VIOLI, F., ALESSANDRI, C., FERRO, C., PIROMALLI, A., BALSANO, F.. (1984). Prekallikrein behavior in chronic active hepatitis and in cirrhotic patients. *Haemost.*; 14 (2) : 218.
- CORDOVA, C., VIOLI, F., ALESSANDRI, C., FERRO, D., SALIOLA, M., MUSCA, A., BALSANO, F.. (1986 a). Prekallikrein and factor VII as prognostic index of liver failure. *Am. J. Clin. Pathol.*; vol. 85 (5) : 579.
- CORDOVA, C., VIOLI, F., ALESSANDRI, C., FERRO, D., SALIOLA, M., BALSANO, F.. (1986 b). Hageman factor, high molecular weight kininogen, and prekallikrein in cronic liver disease. *J. Clin. Pathol.*; sep 39 (9) : 1003.
- DACIE, J.V., LEWIS, S.M.. (1984). Basic haematological technique. pp.22 in Dacie, J. V., Lewis, S.M., 6th. edition, *Practical Haematology*, Churchill Livingstone.
- DEFRONZO, R.A., COOKE, C.R., WRIGHT, J.R., HUMPHREY, R.L.. (1975). Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine*, 57: 151.
- DOUGLAS, H.O., Jr.,SIKA, J.V., LeVEEN, H.H.. (1971). Plamocytoma: A not so rare tumor of the small intestine. *Cancer*; 28: 456.
- DURIE, B.G.M.. (1986). Staging and kinetics of multiple myeloma. *Sem.Oncol.*; 13 (3) : 300.
- European Concerted Action on Thrombosis. (1985). Bulletin ECAT, n.2, Assay procedures.
- FAHEY, J.L., SCOGGINGS, R., UTZ, J.P., SZWED, C.F.. (1963). Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Am. J. Med.*; 35:698.
- FARHANGI, M., MERLINI, G., (1986). The clinical implications of monoclonal immunoglobulins. *Sem. Oncol.*; 13 (3): 366.
- FERRO, D., VIOLI, F., ALESSANDRI, C., QUINTARELLI, C., SALIOLA, M., CORDOVA, C.. (1987). Follow up of prekallikrein and factor VII in patients with liver failure. *Thromb. Haemost.*; 58 (1) : 541.
- FRICK, P.G.. (1955). Inhibition of conversion of fibrinogen to fibrin by abnormal proteins in multiple myeloma. *Am. J. Clin. Path.*; 25: 1263.

- FRITZ, E., LUDWIG, H., SCHEITHAUER, W., SINZINGER, H.. (1986). Shortened platelet half-life in multiple myeloma. *Blood*; 68 (2): 514.
- GITELMAN, H.J.. (1967). *Anal. Biochem.*; 18: 521.
- GLUECK, H.I., WAYNE, L., GOLDSMITH, R.. (1962). Abnormal calcium binding associated with hyperglobulinemia, clotting defects and osteoporosis: a study of this relationship. *J. Lab. Clin. Med.*; 59: 40.
- GLUECK, H.I., HONG, R.. (1965). A circulating anticoagulant in gamma-IgA multiple myeloma: its modification by penicillin. *J. Clin. Invest.*; 44 (11) : 1866.
- GLUECK, H.I., MACKENZIE, M.R., GLUECK, C.. (1972). Crystalline IgG protein in multiple myeloma: identification effects on coagulation and on lipoprotein metabolism. *J. Lab. Clin. Med.*; 79 (5) : 731.
- GRAAF, F., KOEDAM, J.A., BOUMA, B.N.. (1983). Inactivation of kallikrein in human plasma. *J. Clin. Invest.*; 71: 149.
- HENSTELL, H.H., FEINSTEIN, M.. (1956). New theory of interference in clotting mechanism by abnormal plasma proteins. *Science*; 123: 1118.
- HENSTELL, H.H., KLIGERMAN, M.. (1958). A new theory of interference with the clotting mechanism: the complexing of euglobulin with factor V, factor VII and prothrombin. *Ann. Int. Med.*; 49 (2) : 371.
- HESSEL, L.W., KLUFT, C.. (1986). Advances in clinical fibrinolysis. *Clin. Haematol.*; 15 (2) : 443.
- ISOBE, T., OSSERMAN, E.F.. (1971). Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: A study of 806 cases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 190: 507.
- International Committee for Standardization in Haematology: Recommendations for haemoglobinometry in human blood. (1967). *Br. J. Haematol.* (suppl) 13:71.
- ITO, R., STATLAND, B., SHER, G., KNUTZEN, V.. (1982). Assaying plasma prekallikrein (PPK) by a chromogenic based method: analytical considerations and reference values in healthy adult, the pregnant woman and the neonate. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 156: 205.

- JAMES, T.N., MONTO, R.W., REBUCK, J.W.. (1953). Thrombocytopenia and abnormal bleeding in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.*; 39: 1281.
- JAMRA, M., LORENZI, T.F., VERRASTRO, T., COELHO, E.. (1962). Macroglobulinemia de Waldenstrom: II. Forma hemorrágica da moléstia com deficiência da globulina hemofílica. *Rev. Hosp. Clin.*, 17: 257.
- JIM, R.T.S.. (1957). A study of the plasma thrombin time. *J. Lab. Clin. Med.*; 50: 45.
- JOSSO, F., BOUSSEN, M., PROU-WARTELLE, O., PIGUET, H., SULTAN, Y., BOUSSER, J.. (1966). Anomalies complexes de la coagulation dans deux cas de maladie de Kaller avec syndrome hémorragique. Signification du déficit en facteur Stuart au cours du myélome. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.*; 6: 739.
- JULIANO, M.A.; JULIANO L.. (1985). Synthesis and kinetic parameters of hydrolysis by trypsin of some acyl-arginyl-p-nitroanilides and peptides containing arginyl-p-nitroanilide. *Braz. J. Med. Biol. Res.*; 18: 435.
- KAPLAN, A.P., MEIER, H.L., MANDLE, R.. (1976). The Hageman factor dependent pathways of coagulation, fibrinolysis, and kinin - generation. *Sem. Thromb. Hemost.*; 3: 1.
- KAPLAN, A.P., SILVERBERG, M., GHEBREHIWET, B.. (1986). The intrinsic coagulation/kinin pathway - the classical complement pathway and their interaction. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 198 b: 11.
- KAPLAN, A.P., SILVERBERG, M.. (1987). The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood*; 70 (1): 1.
- KASTURI, J., SARAYA, A.K.. (1978). Platelet functions in dysproteinaemia. *Acta Haematol.*; 59: 104.
- KERBIRIDOU, D.M., GRIFFIN, J.H.. (1979). Human high molecular weight kininogen. *J. Biol. Chem.*; 254 (23) : 12020.
- KESHGEGIAN, A.A.. (1984). Hypoalbuminemia associated with diffuse hypergammaglobulinemia in chronic diseases: lack of diagnostic specificity. *Am. J. Clin. Pathol.*; 81 (4) : 477.
- KLINGEMANN, H.G., EGBRING, R., HAVEMANN, K.. (1981). Incomplete fibrin formation and highly elevated factor XIII activity in multiple myeloma. *Scand J. Haematol.*; 27: 253.

- KOHN, J. FEINBERG, J.G.. (1965). Electrophoresis on cellulose acetate. Shandon Instruments Co., Applications Bull. 11, London.
- KOLLER, F.. (1973). Theory and experience behind the use of coagulation tests and prognosis of liver disease. Scand. J. Gastroenterol.; (suppl) 19: 51.
- KOPP, W.L., MacKINNEY Jr, A.A., WASSON, G.. (1969). Blood volume and hematocrit value in macroglobulinemia and myeloma. Arch. Int. Med.; 123: 394.
- KOTNER, L.M., WANG, C.C.. (1972). Plasmocytoma of the upper air and food passages. Cancer; 30: 414.
- KYLE, R.A.. (1975). Multiple myeloma. Review of 869 cases. Mayo Clin. Proc.; 50: 29.
- KYLE, R.A.. (1986). Classification and diagnosis of monoclonal gammopathies. pp.152 in Rose, N.R., Friedman, H., Fahey, J.L., 3rd. edition, Manual of Clinical Laboratory Immunology, American Society for Microbiology.
- LACKNER, H., HUNT, V., ZUCKER, M.B., PEARSON, J.. (1970). Abnormal fibrin ultrastructure, polymerization, and clot retraction in multiple myeloma. Brith. J. Haemat.; 18 (6) : 625.
- LACKNER, H.. (1973). Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. Sem. Hematol.; 10 (2) : 125.
- LOURENÇO, D.M., SAMPAIO, M.V., KERBAUY, J., SAMPAIO, C.A.M.. (1988). Estimation of plasma kallikrein in sickle-cell aneia, and its relation to coagulation and fibrinolytic systems. Adv. Exp. Med. Biol.; 247B: 553.
- MacMILLAN, C.R., SAITO, H., RATNOFF, O.D., WALTON, A.D.. (1974). The secondary structure of human Hageman factor (factor XII). J. Clin. Invest.; 54: 1312.
- MANCINI, G., CARBONARA, A.O., HEREMANS, J.F.. (1965). Immochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem.; 2: 235.
- MANDLE, R., KAPLAN, A.P.. (1977). Human plasma prekallikrein: mechanism of activation by Hageman factor and participation in Hageman factor - dependent fibrinolysis. J. Biol. Chem.; 252 (17) : 6097.

- MANOUKIAN, N., BORGES, D.R.. (1983). Pré-albumina e fator VII na forma hepato-esplênica da esquistossomose mansônica. Rev. Bras. Patol.Clin.; 19 (2) : 52.
- MANOUKIAN, N., BORGES, D.R.. (1984). Prealbumin, prekallikrein and prothrombin in hepatosplenic schistosomiasis: increased turnover of the clotting proteins? Rev. Inst. Med. Trop. S.P.; 26 (5) : 237.
- McGRATH, K.M., STUART, J.J., RICHARDS, F.. (1979). Correlation between serum IgG, platelet membrane IgG and platelet function in hypergammaglobulinaemia states. Br. J. Haematol.; 42: 585.
- MEYER, J.E., SCHULZ, M.D.. (1974). "Solitary" myeloma of bone: A review of 12 cases. Cancer; 34: 438.
- MEYER, K., WILLIAMS, E.C.. (1985). Fibrinolysis and acquired alpha-2 plasmin inhibitor deficiency in amyloidosis. Am. J. Med.; 79 (sept): 394.
- MEYERS, B.R., HIRSCHMAN, S.Z., AXELROD, J.A.. (1972). Current patterns of infection in multiple myeloma. Am. J. Med.; 52: 87.
- MOHLER, E.R., KENNEDY, J.N., BRAKMAN, P.. (1967). Blood coagulation and fibrinolysis in multiple myeloma. Am. J. Med. Sci.; 253: 325.
- MULLER-ESTERL, W.. (1988). Novel functions of the kininogens. Sem. Thromb. Hemost.; 13: 115.
- MUNDY, G.R., RAISZ, L.G., COOPER, R.A., SCHECHTER, G.P., SLMON, S.E.. (1974). Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N. Engl. J. Med.; 291: 1241.
- MURANO, G.. (1978). The Hageman connection: interrelationships of blood coagulation, fibrino(geno)lysis, kinin generation and complement activation. Am. J. Hematol.; 4: 409.
- NILÉHN, J.E., NILSSON, I.M.. (1966). Coagulation studies in different types of multiple myeloma. Acta med. Scand.; 179: 194.
- NILSSON, I.M., WENCKERT, A.. (1953). Hyperglobulinemia as the cause of hemophilia-like disease. Blood; 8: 1067.
- OGSTON, D., BENNETT, B.. (1978). "Surface-mediated reactions in the formation of thrombin, plasmin and kallikrein. Br. Med.

Bull.; 34: 107.

- OSSEMAN, E.F.. (1968). Plasma cell dyscrasias. Current clinical and biochemical concepts. Am. J. Med.; 44: 256.
- PALMER, R.N., RICK, M.E., RICK, P.D., ZELLER, J.A., GRALNICK, H.R.. (1984). Circulating heparan sulphate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. N. Engl. J. Med.; 310 (26): 1696.
- PENNY, R., CASTALDI, P.A., WHITSED, H.M.. (1971). Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias. Br. J. Haematol.; 20: 35.
- PEREZ-SOLER, R., ESTEBAN, R., ALLENDE, E., TORNOS, S.C., JULIA, A., GUARDIA, J.. (1985). Liver involvement in multiple myeloma. Am. J. Hematol.; 20: 25.
- PERKINS, P.A., MACKENZIE, M.R., FUDENBERG, H.H.. (1970). Hemostatic defects in dysproteinemias. Blood; 35 (5): 695.
- PINKERTON, P.H., SPENCE, I., OGILVIE, J.C., RONALD, W.A., MARCHANT, P., RAY, P.K.. (1970). An assessment of the coulter counter model S. J. Clin. Pathol.; 23: 68.
- PISANO, J.J.. (1975). Proteases and biological control. E. Reich, D.B. Rifkin e E. Shaw Eds. vol. 2, pp. 199.
- PRESTON, F.E., COOKE, K.B., FOSTER, M.E., WINFIELD, D.A., LEE, D.E.. (1978). Myelomatosis and the hyperviscosity syndrome. Br. J. Haematol.; 38: 517.
- PROCTOR, P.R., RAPAPORT, S.I.. (1961). The partial thromboplastin time with kaolin: A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. Am. J. Clin. Pathol.; 36: 212.
- PROPP, S., DYLONG, V.M.. (1965). High antihaemophilic factor in multiple myeloma. Nature (London); 207: 206.
- QUICK, A.J.. (1935). The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. J. Biol. Chem.; 109: LXXIII.
- QUICK, A.J.. (1960). The assay and properties of labile factor V. J. Clin. Pathol.; 13: 457.
- RATNOFF, O.D., MENZIE, C.. (1951). A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. J. Lab. Clin. Med.; 37: 316.

- ROSING, J., TANS, G., GRIFFIN, J.H.. (1986). The function of the heavy and light chain of human plasma kallikrein in the activation of factor XII. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 198 b : 27.
- ROBERTS, H.R., CEDERBAUM, A.I.. (1972). The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology*; 63: 297.
- SAITO, H., GOLDSMITH, G., WALDMANN, R.. (1976). Fitzgerald factor (High molecular weight kininogen) clotting activity in human plasma in health and disease and various animal plasmas. *Blood*; 48 (6) : 941.
- SALMON, S.E. (1973). Immunoglobulin synthesis and tumor Kinetics of multiple myeloma. *Sem. Hematol*; 10: 135.
- SALMON, S.E. (1987). Plasma cell disorders. pp. 1013 in *Cecil: Textbook of Medicine*, J.B. Wyngaasrden, L. H. Smith, 18th. edition, W B Saunders Company.
- SANCHES-AVALOS, J., SOONG, B.C.F., MILLER, S.P.. (1969). Coagulation disorders in cancer - II - Multiple Myeloma. *Cancer*; 23 (6): 1388.
- SCHWAB, P., FAHEY, J.L.. (1960). Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N. Engl. J. Med.*; 263: 574.
- SCHREIBER, A.D.. (1976). Plasma inhibitors of the Hageman factor dependent pathways. *Sem. Thromb. Hemost.*; 3: 43.
- SIRRIDGE, M.S., BOWMAN, K.S., GARBER, P.E.. (1958). Fibrinolysis and changes in fibrinogen in multiple myeloma. *Arch. Int. Med.*; 101: 630.
- SKREED, S., BLOMHOFF, J.P., ELGJO, K., GJONE, E.. (1973). Biochemical tests in evaluation of liver function. *Scand. J. Gastroent.*; 8 (19) : 37.
- SORIA, J., SORIA, C., SAMAMA, M., FINE, J.M., BOUSSER, J.. (1975). Analysis of a fibrin abnormality in a case of multiple myeloma. *Scand J. Hematol.*; 15: 207.
- SOULIER, J.P., GOZIN, D.. (1984). Present knowledge on contact factors. Theoretical and practical aspects. *Blood Transf. Immunohaematol.*; 27 (6) : 785.
- STORMORKEN, H., BAKLUND, A., GALLIMORE, M., RITLAND, S.. (1978). Chromogenic substrate assay of plasma prekallikrein. *Haemost.*; 7: 69.

- SUSUMU, S.. (1972). IgA pyroglobulin, hyperviscosity syndrome and coagulation abnormality in a patient with multiple myeloma. *Blood*; 39 (2) : 224.
- TALERMAN, A.. (1969). Clinico - pathological study of multiple myeloma in Jamaica. *Br. J. Cancer*; 23: 285.
- TAVILL, A.S.. (1972). The synthesis and degradation of liver-produced proteins. *Gut*; 13: 225.
- THOMAS, F.B., CLAUSEN, K.P., GREENBERGER, N.J.. (1973). Liver disease in multiple myeloma. *Arch. Int. Med.*; 132: 195.
- TRAVIS, J., SALVENSEN, G.S.. (1983). Human plasma protein inhibitors. *Annu. Rev. Biochem.*; 52: 655.
- VERMYLEN, C., VERSTRAETE, M.. (1965). Differentiation des inhibiteurs de la conversion du fibrinogène en fibrine. *Nouv. Rev. Franc. d Hematol.*; 5: 376.
- VERMYLEN, J.G., CHAMONE, D.F.. (1979). The role of the fibrinolytic system in thromboembolism. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 21 (4) : 255.
- VERSTRAETE, M., VERMYLEN, C.. (1959). Recherche sur l'antithrombine V dans la maladie de Kahler. *Sang.*; 30: 410.
- VIGLIANO, E.M., HOROWITZ, H.I.. (1967). Bleeding syndrome in a patient with IgA myeloma: interaction of protein and connective tissue. *Blood*; 29 (6) : 823.
- WALLACE, M.R., SIMON, S.R., ERSHLER, W.B., BURNS, S.L.. (1984). Hemorrhagic diathesis in multiple myeloma. *Acta Haemat.*; 72: 340.
- WEISS, H.J., KOCHWA, S.. (1968). Antihaemophilic globulin (AHG) in multiple myeloma and macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.*; 14: 205.
- WONG, P., COLMAN, R.W., TALAMO, R.C., BABIOR, B.M.. (1972). Kallikrein-bradykinin system in chronic alcoholic liver disease. *Ann. Int. Med.*; 77: 20
- ZLOTNICK, A., ROSENMAN, E.. (1975). Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies. *Arch. Intern. Med.*; 135: 40.