



PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM
HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

LUCIENE AKEMI KIDO NISHIJIMA

**VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO E SUA RELAÇÃO COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2019

RESUMO

As plaquetas têm papel importante no desenvolvimento do trombo intravascular, sendo a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo e complicações trombóticas são responsáveis por um número altíssimo de mortes e incapacitações de Doença arterial coronariana (DAC). O volume plaquetário médio (VPM) é considerado um indicador da atividade plaquetária, e o seu crescimento foi demonstrado em diversos eventos vasculares agudos, incluindo angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita. O objetivo deste trabalho foi associar o volume plaquetário médio com o risco de desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas. A maioria dos laboratórios modernos têm disponível esse índice plaquetário e pode ser medido rapidamente a baixos custo, podendo utilizar como marcadores da função plaquetária, ajudando a estabelecer diagnóstico e estadiamento das diferentes formas da DAC.

Palavras-chave: Plaquetas, Macroplaquetas, Volume Plaquetário Médio, Doença Arterial Coronariana

ABSTRACT

Platelets play a role in the development of intravascular thrombus, being the leading cause of morbidity and mortality worldwide and thrombotic complications are responsible for a very high number of deaths and disabilities from coronary artery disease (CAD). Mean platelet volume (MPV) is considered an indicator of platelet activity, and its growth has been demonstrated in several acute vascular events, including unstable angina (UA), acute myocardial infarction (AMI) and sudden death. The aim of this study was to associate the mean platelet volume with the risk of developing coronary artery disease. Most modern laboratories have this platelet index available and can be measured quickly at low cost and can be used as markers of platelet function, helping to establish diagnosis and staging of different forms of CAD.

Keywords: Platelets, Platelet large cell ratio, Medium Platelet Volume, Coronary Artery Disease

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
AE	Angina Estável
AI	Angina Instável
DAC	Doença Arteral Coronariana
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
GpIb	Glicoproteína Ib
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
VPM	Volume Plaquetário Médio

INTRODUÇÃO

Plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmático anucleados formados a partir do citoplasma dos megacariócitos da medula óssea. Circulam em uma concentração de 140.000 a 450.000/mm³¹, com característica forma discoide e com diâmetro variando de 1 a 3µm². Da quantidade total de plaquetas no corpo, 70% estão presentes na circulação e 30%, no baço. Permanecem na circulação por uma média de 10 dias e são removidas por células reticuloendoteliais no baço e no fígado³.

A principal função das plaquetas é a formação do tampão plaquetário, que interrompe temporariamente o sangramento após uma lesão vascular. Nesse mecanismo de adesão plaquetária, a principal ligação se dá entre o colágeno do subendotélio e a glicoproteína GpIb presente na membrana das plaquetas e é mediada pelo fator de Von Willebrand². Após a adesão, as plaquetas iniciam a liberação de seus grânulos citoplasmáticos contendo principalmente adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A₂, importantes na atração e agregação de outras plaquetas e vasoconstrição, e também Ca²⁺, fundamental na ativação da cascata de coagulação³.

A doença arterial coronariana (DAC), é a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo, e suas complicações trombóticas são responsáveis por um número altíssimo de mortes e incapacitações. Ao longo dos últimos anos, estudos experimentais e observações clínicas e patológicas proporcionaram uma maior compreensão da formação do trombo e da sua incidência na doença arterial coronariana⁴. O volume plaquetário médio (VPM) é considerado um indicador da atividade plaquetária, e o seu crescimento foi demonstrado em diversos eventos vasculares agudos, incluindo angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita^{5,1}.

Na atualidade admite-se que o tamanho das plaquetas seja um indicador de sua reatividade e que sua magnitude é determinante na formação do trombo intracoronariano em presença de ruptura da placa aterosclerótica¹. Plaquetas grandes são potencialmente mais reativas e agregáveis, contêm mais grânulos densos, são metabólicas e enzimaticamente mais ativas que as plaquetas pequenas e têm maior potencial trombótico. Expressam maiores níveis de substâncias pró-trombóticas, tromboxane (TXA₂), serotonina, betatromboglobulina (β-TG) e proteínas de superfície pró-coagulatórias como P-selectina e glicoproteína IIIa⁶.

Muitos laboratórios ignoram a informação do VPM, gerada em analisadores hematológicos, pois o método é de difícil padronização e, quando determinado em amostras de rotina, é afetado por numerosas variáveis, como tipo de tecnologia, populações de pacientes e

as pertencentes à própria coleta (complexidade dos efeitos dos anticoagulantes e variáveis pré-analíticas, como temperatura e tempo de estocagem do material). Em virtude desses problemas e da dificuldade de interpretação da heterogeneidade do tamanho plaquetário sob condições normais e anormais, essas medidas são interpretadas com extrema cautela, sendo aconselhável que cada laboratório estabeleça seu próprio valor de referência⁷.

A avaliação do tamanho e da morfologia das plaquetas torna-se útil no diagnóstico de pacientes com doença arterial coronariana e acredita-se que a presença de elevações do VPM nestes pacientes estejam relacionada com o agravamento da forma clínica, podendo ser um fator adjuvante extremamente útil na identificação de pacientes de risco, visando melhorar o prognóstico e reduzir os índices de mortalidade⁸.

OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica a respeito do volume plaquetário médio e associar o risco com as doenças arteriais coronarianas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo teórico de revisão da literatura baseada na contextualização do tema volume plaquetário médio e doença arterial coronariana nos bancos de dados nacionais e internacionais: SCIELO, PUBMED e em Livros de Hematologia.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica da DAC pode ser classificada basicamente com estável ou instável. A DAC estável é a forma mais comum e caracteriza-se por evolução lenta da doença já a DAC instável compreende a chamada Síndrome coronariana aguda (SCA). Nestes casos, frequentemente há ruptura da placa aterosclerótica e formação de trombo, levando à rápida obstrução ou oclusão da artéria coronária⁹.

Após erosão ou ruptura de uma placa aterosclerótica em uma artéria coronariana, a ativação plaquetária é crucial nos eventos protrombóticos, levando ao IAM. Nos locais de turbulência (bifurcações, estenose ou lesão endotelial), a hemólise das hemácias libera quantidade suficiente de adenosina difosfato (ADP) para mobilizar a saída de íons cálcio microtubulares e ativar as plaquetas. A agregação primária e reversível e a desativação das plaquetas advêm do retorno dos íons cálcio dependente da prostaciclina pelo endotélio íntegro e normofuncionante. A ruptura de placas vulneráveis modifica sua geometria e propicia a trombose vascular e a atividade sistêmica pró-coagulante influenciam a magnitude, a estabilidade do trombo e a gravidade da DAC¹.

O tamanho das plaquetas é determinado durante o processo de fragmentação do megacariócito e seu tempo médio de vida na circulação é de aproximadamente dez dias. Desta forma, a presença de macroplaquetas na fase aguda do IAM sugere sua participação no desenvolvimento do quadro, sendo um fator de risco independente no processo de obstrução arterial coronariana que leva a angina instável (AI) e ao IAM⁸.

Denomina-se macroplaquetas as plaquetas de tamanho aumentado geralmente acima de 4 μm , e de plaquetas gigantes, aquelas com tamanho igual ou maior que o dos eritrócitos e linfócitos típicos². O volume plaquetário médio vem sendo apontado na literatura como um importante indicador da atividade plaquetária. Com isso, estudos foram realizados buscando relacionar o aumento desses valores com um crescimento na ativação plaquetária, que pode se fazer presente em situações procoagulantes, como na formação do trombo intracoronariano após ruptura da placa aterosclerótica. A liberação de plaquetas grandes pela medula óssea pode ser interpretada como consequência do consumo de plaquetas no sítio da lesão coronariana¹.

Embora a avaliação cuidadosa da morfologia plaquetária em uma distensão sanguínea seja rápida e acurada, ela é enganosa para a estimativa do tamanho da plaqueta, por isso a utilização do VPM determinado pelos analisadores hematológicos pode melhorar a descrição de várias desordens plaquetárias⁶ (**Figura 1**).

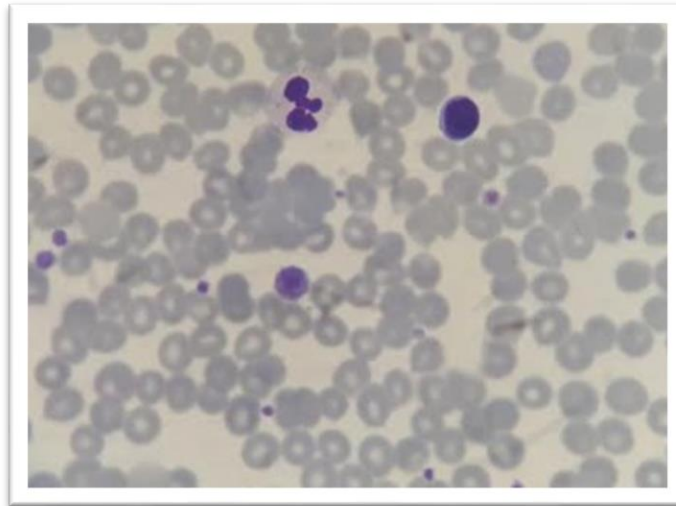


Figura 1 - Distensão sanguínea mostrando macroplaquetas em um paciente com VPM 11,5 fL.

Apesar do Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) seja o anticoagulante de rotina, mais utilizado para contagem de células sanguíneas, ele pode induzir alterações na forma e na ultraestrutura das plaquetas. Plaquetas coletadas com esse anticoagulante alteram-se com o tempo e a temperatura, tornando-se esféricas⁷. O valor do VPM aumenta em decorrência do inchaço plaquetário. Esse aumento de tamanho é, aproximadamente, inferior a 0,5 fL, quando a análise é realizada em até duas horas após a venipuntura¹⁰.

O volume plaquetário pode estar elevado tanto em pacientes com angina instável quanto naqueles com IAM. Além disso, o VPM é um prediletor de evento isquêmico posterior e de morte quando medido após IAM¹. Uma analogia inversa entre o VPM e a contagem de plaquetas pode ser encontrada, pois ocorre uma relação inversamente proporcional à ploidia do megacariócito, e o volume plaquetário não pode ser avaliado separadamente da contagem de plaquetas. O volume plaquetário é relacionado com a função plaquetária e pode ser um índice mais sensível que o número de plaquetas como marcador de interesse clínico⁶.

Em um estudo, o VPM e a contagem de plaquetas foram medidos seriadamente em cem pacientes logo após IAM e novamente sete semanas depois do evento. O VPM após IAM foi significativamente maior que nos controles (9,07 vs. 8,32 fL; $p < 0,001$) e permaneceu elevado após seguimento clínico, apesar da significativa queda nos valores entre admissão e seguimento (8,69 fL; $p < 0,001$). A contagem plaquetária média na admissão foi significativamente menor que no grupo controle (275.000 vs. 295.000/mm³; $p < 0,005$). Não houve diferença significativa entre VPM e contagem de plaquetas entre pacientes que morreram durante o estudo e os que

sobreviveram. Os achados reforçam a ideia de que alterações no tamanho plaquetário podem estar ligados ao IM. Em parte, o VPM aumentado poucas horas após o IM pode ser proveniente de plaquetas produzidas antes do início dos sintomas¹.

Endler et al.¹⁰ avaliaram o VPM como um fator de risco para IAM e mostraram que pacientes com doença coronariana prévia e $VPM \geq 11,6$ fL apresentavam risco significativamente mais alto de IAM em comparação aos pacientes parâmetros de normalidade.

Segundo Venturelli *et al.*⁴, a ativação plaquetária ocorre na circulação durante a AI, encontrando níveis elevados de P-selectina, tromboxano B₂ e serotonina nestes pacientes. A presença de macroplaquetas no processo patológico do IAM foi fortemente corroborada por resultados de estudos anteriores, sendo encontrados valores do VPM significativamente mais elevados em pacientes com AI e IAM do que naqueles com angina estável (AE) e grupo controle.

Khandekar et al.¹¹ mostraram valores de VPM significativamente mais elevados em pacientes com AI e IAM (10,43 fL) em relação àqueles com DAC estável (VPM 9,37 fL) e ao grupo controle (VPM 9,2 fL). Uma análise univariada dos quartis do VPM indicou um valor de mais de 9,6 fL como significativo fator de risco para desenvolvimento de IM.

Outro estudo avaliou VPM e contagem de plaquetas em 981 pacientes com angina estável (AE), angina instável (AI) e dor torácica de origem não cardíaca. Pacientes com AE não tiveram diferença na contagem plaquetária em comparação com o grupo controle, mas tiveram um VPM significativamente aumentado (8,7 vs. 8,2 fL; $p < 0,01$). Em contraste, pacientes com AI apresentaram diminuída contagem de plaquetas (245.000/mm³) em comparação tanto com AE (262.000/mm³; $p < 0,05$) quanto com grupo controle (261.000/mm³; $p < 0,05$). Além disso, o VPM foi significativamente maior que no grupo AE ($9,4 \pm 1,23$ fL; $p < 0,01$). Pacientes com AI requerendo imediata angioplastia tiveram uma contagem ainda menor de plaquetas (231.000/mm³) e maior VPM ($10,4 \pm 1,03$ fL; $p < 0,01$) em relação ao resto da população com AI, com aumento, em média, de mais de 25% em comparação com a população controle. Isso indica que a AI pode estar associada ou ser precedida por uma elevação sistêmica na taxa de destruição plaquetária que não é completamente compensada por um aumento na taxa de produção plaquetária. Além disso, o consumo de plaquetas no sítio da lesão culpada pode contribuir para a formação do trombo arterial coronariano na AI e, dessa forma, para o aumento da taxa de destruição de plaquetas⁶.

CONCLUSÃO

As plaquetas desempenham importante função na patogênese da DAC e, quanto maiores, mais ativas e agregáveis, levando à formação de trombo intravascular, que é a maior causa das SCAs.

Valores mais elevados de VPM caracterizam pacientes com IM e AI quando em comparação com aqueles com AE e dor torácica de origem não cardíaca.

O VPM é rotineiramente disponível na maioria dos laboratórios modernos e pode ser medido rapidamente a baixos custos e sem contraindicações a nenhum tipo de paciente. Possui algumas limitações relacionada com a dificuldade de padronização e interferência de variáveis pré-analíticas, no entanto é recomendado que cada laboratório padronize seu próprio valor de referência.

Esses valores, portanto, poderiam ser utilizados como marcadores da função plaquetária, ajudando a estabelecer diagnósticos e estadiamento das diferentes formas de DAC.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues BR, França HH, Maiello JR, Cliquet MG. Análise do volume plaquetário médio (VPM) em pacientes com doença arterial coronariana. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, 2013, v.15,n.1,p.192-197.
2. Naoum FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. São Paulo: Atheneu, 2017.
3. Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, *et al.* Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab*, 2006, v. 42, n. 5, p. 321-332.
4. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro AM, *et al.* Ativação plaquetária em formas clínicas da doença arterial coronariana (Papel da P-Selectina e de outros marcadores nas anginas estável e instável. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:446-450.
5. Guvenç TS, Hasdemir H, Erer HB, *et al.* O volume plaquetário médio abaixo do normal está associado com extensão reduzida de doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):255-260.
6. Wendland AE, Farias MG, Manfroi WC. Volume plaquetário médio e doença cardiovascular. *J Bras Patol Med Lab*, 2009, v. 45, n. 5, p. 371-378.
7. Farias MG, Bó SD. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. *J Bras Patol Med Lab*, 2010, v. 46, n. 4, p. 275-281.
8. Pereira PP, Teston APM, Piva C, *et al.* Influência do volume plaquetário médio sobre o prognóstico de pacientes após infarto do miocárdio. *Braz. J. Surg. Clin. Res*, 2014, V.6,n.1,pp.05-10.
9. Pinho RA, Araújo MC, Ghisi GLM, *et al.* Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. *Arq Bras Cardiol*, 2010;94(4): 549-555.
10. Endler, G. *et al.* Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*, 2002, v. 117, p. 399-404.
11. Khandekar MM. *et al.* Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *Journal of Clinical Pathology*, 2006, v. 59, n. 2, p. 146-149.