

## O Volume Plaquetário Médio Abaixo do Normal está Associado com Extensão Reduzida de Doença Arterial Coronariana

*Lower than Normal Mean Platelet Volume is Associated with Reduced Extent of Coronary Artery Disease*

Tolga Sinan Güvenc<sup>1</sup>, Hakan Hasdemir<sup>2</sup>, Hatice Betül Erer<sup>3</sup>, Erkan İlhan<sup>3</sup>, Kazım Serhan Özcan<sup>3</sup>, Ali Nazmi Çalık<sup>3</sup>, Rengin Çetin<sup>3</sup>, Mehmet Eren<sup>3</sup>

Kafkas University, School of Medicine<sup>1</sup>; Memorial Hospital, Department of Cardiology<sup>2</sup>; Dr. Siyami Ersek Cardiovascular and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology<sup>3</sup>, Kars, Turkey

### Resumo

**Fundamento:** A extensão da doença arterial coronariana aterosclerótica em pacientes com angina estável tem importantes implicações prognósticas e terapêuticas. Em modelos atuais de evolução de placas, os trombócitos desempenham um papel importante no crescimento de placas. O volume plaquetário médio é um marcador facilmente determinado, com evidência de correlação com a agregabilidade plaquetária *in vitro*, além de valores comprovadamente maiores após eventos vasculares agudos.

**Objetivo:** No presente estudo, investigou-se a relação entre o volume plaquetário médio e a extensão angiográfica da doença arterial coronariana em pacientes com angina estável.

**Métodos:** Foram analisados prontuários, hemograma completo e dados angiográficos anteriores de 267 pacientes elegíveis com angina estável. A extensão angiográfica da doença arterial coronariana foi avaliada à luz de dados angiográficos, com o uso por um especialista do escore de Gensini em uma cardiologia invasiva. Os valores para o volume plaquetário médio foram obtidos a partir de hemogramas completos, obtidos um dia antes da angiografia. Com relação ao intervalo populacional para o volume plaquetário médio, os pacientes foram agrupados dentro ( $n = 176$ ) e abaixo ( $n = 62$ ) do referido intervalo. Foi realizada uma comparação entre grupos e uma análise correlacional.

**Resultados:** Não houve correlação linear entre o escore de Gensini total e o volume plaquetário médio ( $p = 0,29$ ), ao passo que a contagem total de trombócitos apresentou correlação inversa com o volume plaquetário médio ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,41$ ). Os pacientes com volume plaquetário médio abaixo do normal apresentaram um escore de Gensini ( $36,73 \pm 32,5$  vs.  $45,63 \pm 32,63$ ;  $p = 0,023$ ) e doença coronariana triarterial (18% VS. 36%;  $p = 0,007$ ) significativamente inferiores se comparados com aqueles apresentando valores de volume plaquetário médio dentro dos intervalos populacionais.

**Conclusão:** Nossas constatações não demonstraram nenhuma relação linear entre o volume plaquetário médio e a extensão da doença arterial coronariana, ao passo que os pacientes com volume plaquetário médio abaixo do normal apresentaram uma extensão reduzida da doença arterial coronariana (Arq Bras Cardiol. 2013;100(3):255-260).

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Angiografia Coronariana, Trombocitopenia.

### Abstract

**Background:** Extent of atherosclerotic coronary artery disease in patients with stable angina has important prognostic and therapeutic implications. In current models of plaque evolution, thrombocytes play an important role in plaque growth. Mean platelet volume is a readily obtainable marker that was shown to correlate with platelet aggregability *in vitro* and increased values were demonstrated after acute vascular events.

**Objective:** In this study, we investigated the relationship of mean platelet volume and angiographic extent of coronary artery disease in patients with stable angina.

**Methods:** Past medical records, complete blood count and angiographic data of 267 eligible stable angina patients were reviewed. Angiographic extent of coronary artery disease was evaluated from angiographic data using Gensini score by an expert in invasive cardiology. Mean platelet volume values were obtained from complete blood counts that obtained one day before angiography. Patients were grouped as those within ( $n = 176$ ) and lower than ( $n = 62$ ) population-based range for mean platelet volume. Comparison between groups and correlation analysis was performed.

**Results:** There were no linear correlation between total Gensini score and mean platelet volume ( $p = 0.29$ ), while total thrombocyte count was inversely correlated with mean platelet volume ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.41$ ). Patients with lower than normal mean platelet volume had significantly lower Gensini score ( $36.73 \pm 32.5$  vs.  $45.63 \pm 32.63$ ;  $p = 0.023$ ) and three-vessel disease (18% vs. 36%;  $p = 0.007$ ) compared with those mean platelet volume values within population-based ranges.

**Conclusion:** Our findings show no linear relationship exists between mean platelet volume and extent of coronary artery disease, while patients with lower than normal mean platelet volume had reduced extent of coronary artery disease (Arq Bras Cardiol. 2013;100(3):255-260).

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Coronary Angiography; Thrombocytopenia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Tolga Sinan Güvenc •

Kafkas University Main Campus, School of Medicine, Paşacıyırı, Postal Code 36000, Kars - Turkey

E-mail: [tsuvenc@gmail.com](mailto:tsuvenc@gmail.com), [theldara25@gmail.com](mailto:theldara25@gmail.com)

Artigo recebido em 07/03/12; revisado em 12/09/12; aceito em 12/09/12.

DOI: 10.5935/abc.20130041

### Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo. As plaquetas desempenham um papel importante não apenas em eventos coronarianos agudos, mas também na gênese e evolução das lesões ateroscleróticas<sup>1</sup>. 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, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>2,3</sup>. Ao que sabemos no presente momento, a sua relação com a doença arterial coronariana não poderia ser demonstrada, e alguns estudos que objetivaram revelar a sua relação com a extensão da DAC não obtiveram êxito<sup>4,5</sup>. Contudo, nenhum sistema de escore direto para a DAC foi utilizado nesses estudos, de forma a estabelecer uma relação direta entre os valores de VPM e a extensão da DAC. Além disso, os estudos em questão não analisaram pacientes com valores de VPM em particular do intervalo populacional. Nosso objetivo no presente estudo foi investigar uma possível relação entre os valores de VPM e o escore de Gensini em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, e analisar se valores de VPM normais ou abaixo do normal estão associados com a extensão da DAC.

### Materiais e Métodos

O banco de dados de angiografia coronariana do primeiro semestre de 2010 foi analisado retrospectivamente para o presente estudo. Os pacientes, maiores de 18, apresentavam angina peitoral estável e indicação para angiografia coronariana, e pelo menos uma lesão coronariana angiograficamente perceptível havia sido identificada. Foram excluídos da análise pacientes com síndromes coronarianas instáveis determinadas durante o cateterismo cardíaco. Os pacientes que tinham passado por qualquer procedimento de revascularização coronariana antes da angiografia coronariana catalogada também foram excluídos, uma vez que os procedimentos de revascularização anteriores poderiam levar a uma carga aterosclerótica coronariana global subestimada ou superestimada. Não foram incluídos pacientes que apresentassem distúrbios potencialmente alteradores dos parâmetros dos trombócitos, como discrasias sanguíneas, insuficiência hepática crônica ou doenças renais, bem como aqueles que haviam utilizado medicamentos que poderiam afetar os trombócitos. Depois da evolução, um total de 267 pacientes foram incluídos na análise.

Os dados demográficos, incluindo idade, sexo e histórico de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo foram coletados de acordo com informações fornecidas pelos pacientes. Os pacientes foram agrupados de acordo com o intervalo populacional de VPM<sup>6</sup>. Os dados intergrupos foram comparados para análise de diferenças significativas. O estudo foi aprovado pelo comitê científico institucional.

O volume plaquetário médio e os valores da contagem total de trombócitos dos pacientes foram obtidos com base no hemograma completo (em EDTA), que foi realizado por um contador da Coulter (Gen-S, Coulter Corporation, Malvern, EUA), um dia antes da angiografia coronariana.

### Análise dos registros de angiografia coronariana

Foram analisadas no estudo apenas as angiografias realizadas em instituições de ensino com dispositivos angiográficos institucionais (Siemens AXIOM-Artis, Siemens Medical Solutions USA Inc., Malvern, PA, EUA). Todas as vistas de angiografia coronariana registradas de pacientes foram analisadas por um especialista em cardiologia invasiva (HH). Para cada lesão perceptível, foram obtidos o diâmetro luminal mínimo para a lesão e o diâmetro arterial de referência. As vistas com diâmetro de lesão inferior ao diâmetro de referência foram utilizadas na análise. A análise quantitativa foi realizada utilizando um pacote de angiografia comercial (AXIOM Sensis, Siemens Medical Solutions EUA Inc., Malvern, PA, EUA). Antes do cálculo do escore de Gensini, cada paciente foi caracterizado como tendo uma doença uniarterial, biarterial ou triarterial se estenoses significativas (> 50%) foram detectadas nas artérias coronárias principais (artérias coronária direita, descendente anterior ou circunflexas). Depois disso, um escore de Gensini apropriado foi atribuído, de acordo com gráfico de Gensini para cada lesão<sup>7</sup>. O escore de Gensini total foi calculado adicionando cada escore de lesão individual.

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 16.0 (International Business Machines, New Orchard Road, Armonk, Nova York, EUA). Os dados foram atribuídos como média  $\pm$  DP para variáveis contínuas e percentuais para as variáveis categóricas. A distribuição normal e homogeneidade de variância foram controladas com testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene monofatoriais, respectivamente. Foi realizada análise de correlação por meio do teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ), de maneira a traçar a correlação entre VPM e o escore de Gensini total, assim como a correlação de Pearson para determinar correlação entre VPM e a contagem total de trombócitos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas, enquanto o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas, uma vez que a distribuição populacional apresentava uma significativa assimetria. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, considerando-se que havia correlação quando o valor de r era superior a 0,25.

### Resultados

Os dados clínicos, demográficos, bioquímicos e angiográficos relativos aos pacientes foram incluídos na Tabela 1. De 267 pacientes, 243 foram agrupados de acordo com VPM, uma vez que dispúnhamos de dados completos sobre as variáveis demográficas desses pacientes. Apenas cinco pacientes apresentaram VPM acima do normal (VPM > 11 fl), de forma que foram comparados os grupos com VPM abaixo do normal e VPM normal, omitindo aqueles com VPM acima do normal. No entanto, esses pacientes foram incluídos nas análises de correlação. O sexo, idade, histórico de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo foram fatores indiferentes entre os grupos. A contagem total de trombócitos diferiu significativamente entre grupos (p < 0,001), uma vez que os pacientes no grupo

com VPM abaixo do normal ( $280,34 \pm 87,65/\text{mm}^3$ ) apresentaram contagem total de trombócitos superior se comparada àquela do grupo com VPM normal ( $233,59 \pm 6,71/\text{mm}^3$ ). Os pacientes com VPM abaixo do normal apresentaram uma incidência menor de doenças triarteriais quando comparados aos pacientes com VPM normal (18% VS. 36%;  $p = 0,007$ ). De acordo com essa constatação, os pacientes com VPM abaixo do normal apresentaram um escore de Gensini total significativamente inferior àquele com escore de Gensini normal ( $36,73 \pm 32,5$  vs.  $45,63 \pm 32,63$ ;  $p = 0,023$ ) (Figura 1). Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre o VPM e o escore de Gensini total ( $p = 0,084$ ,  $r = 0,01$ ), embora o VPM tenha mostrado correlação com a contagem total de trombócitos ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,41$ ) (Figura 2).

## Discussão

No presente estudo, foi utilizado um sistema de escores angiográficos para avaliar uma possível correlação entre a extensão da aterosclerose coronariana com o volume plaquetário médio em pacientes com angina estável. Não houve correlação geral entre o VPM e o escore de Gensini em todo o grupo de estudo. No entanto, pacientes com VPM abaixo do intervalo populacional apresentaram escores de Gensini totais menores, assim como uma menor incidência de doença triarterial em comparação com aqueles com VPM normal.

Acredita-se que a trombose com placas desempenhe um papel importante, não apenas em síndromes coronarianas agudas, mas também na progressão de doença coronariana aterosclerótica crônica<sup>1</sup>. Conforme demonstram os exames patológicos conduzidos em corações de indivíduos que

faleceram por causas não cardíacas, as fases da ruptura de placas com trombose sobreposta acontecem durante a evolução das placas ateroscleróticas<sup>8</sup>. Muitas dessas tromboses superficiais não causam síndrome coronariana aguda, a menos que se passe por períodos de cura. No entanto, essas “crises” causam um rápido crescimento das placas; e as substâncias derivadas de plaquetas, tais como TGF- $\beta$  e PDGF, assim como a trombina, que aparecem durante a cascata de coagulação, estimulam a síntese do colágeno por células musculares lisas, enquanto a trombina produzida *in situ* promove a proliferação de células musculares lisas<sup>8,9</sup>. As duas formas de trombose superficial causadas por endotélio disfuncional<sup>10</sup> e hemorragias intraplacas também causam um aumento no tamanho físico da placa de ateroma, assim como promovem um aumento das lesões<sup>11</sup>.

Todas essas constatações lançam luz sobre a importância das plaquetas, que são contrapartes essenciais da cascata de coagulação. Do ponto de vista fisiopatológico, é de se esperar que um aumento no tamanho e atividade das plaquetas resulte em um maior fator de crescimento, assim como uma produção aumentada de trombina durante a coagulação; o que, por sua vez, aumenta a taxa de crescimento da placa mediante o incremento da atividade das células musculares lisas e da produção de colágeno quando a trombose superficial ou hemorragia intraplacas acontecem durante a evolução de ateroma. Embora existam muitos métodos precisos para medir a atividade plaquetária com vistas a identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, eles continuam fundamentalmente ferramentas de pesquisa devido à falta de padronização das medições e à incerteza com relação aos valores de corte e à interpretação dos resultados. Além disso, o custo relativo dessas medições torna estes ensaios cada vez mais inviáveis<sup>12</sup>.

**Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e angiográficos relacionados com os pacientes com volume plaquetário médio abaixo do normal e volume plaquetário médio normal. Os pacientes com volume plaquetário médio acima do normal (n = 5) não foram incluídos**

Parâmetro	Pacientes com VPM abaixo do normal (VPM < 7,8 fl, n = 62)	Pacientes com VPM normal (VPM 7,8-11 fl, n = 176)	valor de p
<b>Demográfico</b>			
Idade	61,74 $\pm$ 11,17	60,20 $\pm$ 10,51	0,26
Gênero (% de mulheres)	19%	28%	0,19
<b>Clínico</b>			
Diabetes	32%	28%	0,57
Tabagismo	44%	42%	0,84
Hipertensão	50%	53%	0,70
Hiperlipidemia	79%	71%	0,22
<b>Hemograma</b>			
VPM (fl)	7,41 $\pm$ 0,41	8,75 $\pm$ 0,73	< 0,001
CTT ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	280,34 $\pm$ 87,66	233,59 $\pm$ 66,71	< 0,001
<b>Angiográfico</b>			
Uniarterial	39%	28%	0,11
Biarterial	39%	30%	0,18
Triarterial	18%	36%	0,007
Escore de Gensini	36,73 $\pm$ 32,50	45,63 $\pm$ 32,63	0,007

VPM: Volume plaquetário médio; CTT: Contagem total de trombócitos.

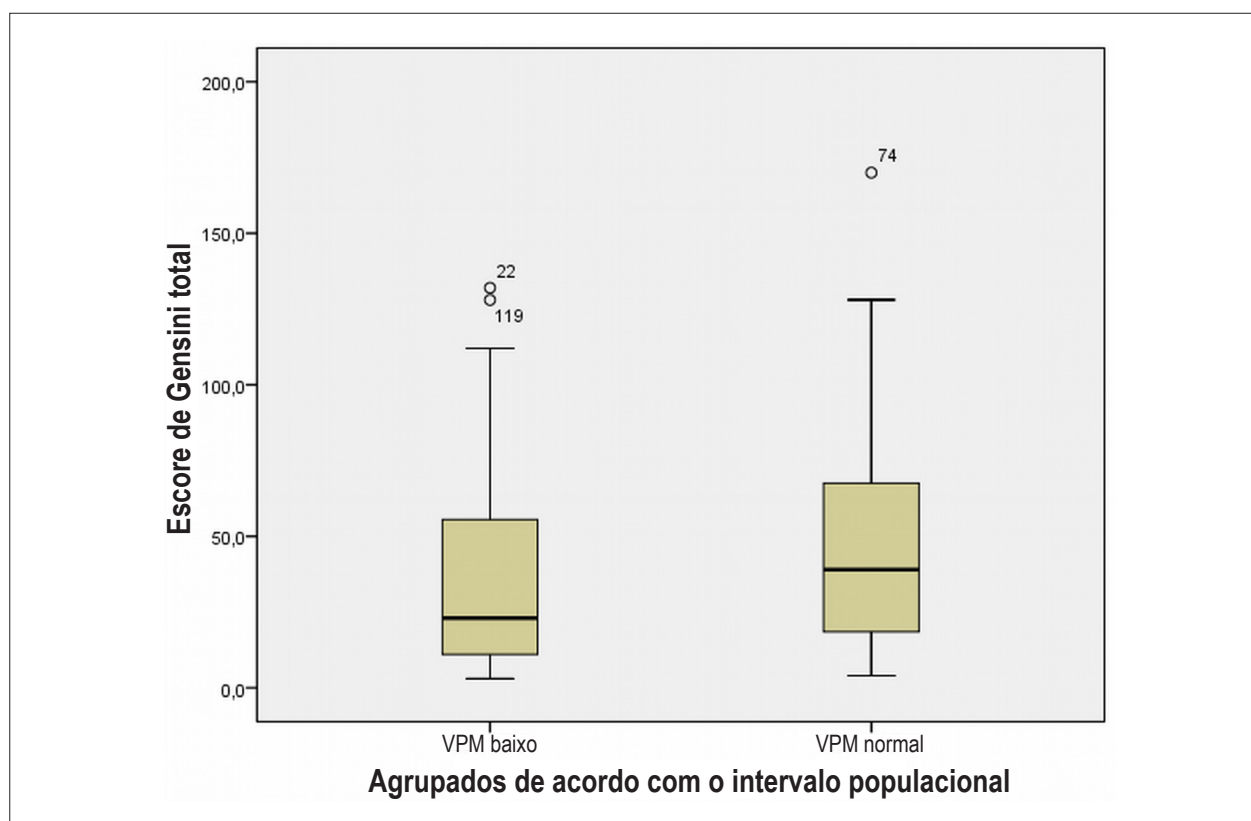


Figura 1 - Escore de Gensini total em pacientes com volume plaquetário médio abaixo do normal e volume plaquetário médio normal. Pacientes com volume plaquetário médio abaixo do normal (< 7,8 fl) apresentam escores de Gensini significativamente menores.

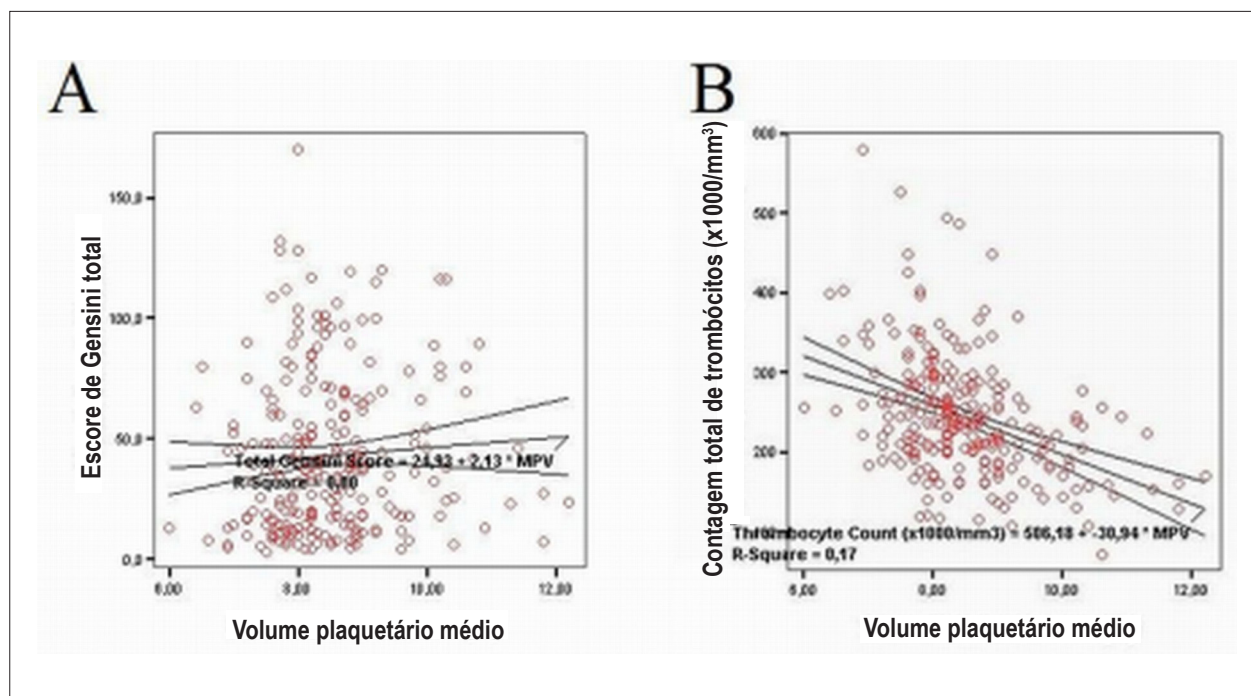


Figura 2 - Gráficos de dispersão e análises de regressão linear mostrando a relação entre (A) Volume plaquetário médio e escore de Gensini total e (B) Volume plaquetário médio e contagem total de trombócitos.

Uma forma relativamente fácil e prática para medir a atividade plaquetária reside na medição do tamanho médio das plaquetas. Trombócitos maiores são metabolicamente e enzimaticamente mais ativos e possuem um potencial protrombótico aumentado<sup>13,14</sup>. Eles tendem a aumentar a tendência a uma agregação incrementada, assim como a uma maior síntese de tromboxano e beta-tromboglobulina, e a expressar mais moléculas de adesão<sup>15</sup>. Demonstrou-se que o VPM aumentava em situações clínicas nas quais o risco de doença aterosclerótica era aumentada, a saber diabetes mellitus<sup>16</sup>, hipertensão<sup>17</sup>, hipercolesterolemia<sup>18</sup>, tabagismo<sup>19</sup>, obesidade<sup>20</sup> e síndrome metabólica<sup>21</sup>. A evidência direta dos estudos clínicos revelou o aumento do VPM em eventos trombóticos agudos, como o infarto agudo do miocárdio, a angina instável e o acidente vascular cerebral<sup>2,3</sup>. Mais do que isso, novos estudos confirmam que esse marcador também é aumentado em condições coronarianas crônicas, como a doença dos enxertos da veia safena<sup>22</sup> e a ectasia coronariana<sup>23</sup>. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo foi capaz de demonstrar VPM aumentado em doenças arteriais coronarianas estáveis. Em um estudo realizado por Ihara e cols., o VPM não apresentou diferença entre os pacientes com doença arterial coronariana angiograficamente comprovada e controles envelhecidos<sup>4</sup>. Da mesma forma, em um estudo prospectivo de maior porte conduzido por De Luca e cols. com 1411 pacientes, a VPM não apresentou correlação com a extensão da doença arterial coronariana, que foi avaliada com o número de artérias afetadas<sup>5</sup>. Todos esses dados implicaram que níveis de VPM aumentados não constituíam um fator de risco para a presença e extensão da DAC aterosclerótica. No entanto, conforme mencionado anteriormente, a extensão da DAC foi medida de maneira semiquantitativa pelo número de artérias lesadas, em vez de se utilizar um sistema de escores angiográficos para avaliar de maneira mais abrangente a carga aterosclerótica total. Além disso, o efeito do VPM abaixo do normal não foi analisada nestes estudos.

Estudamos o efeito do VPM na extensão da doença arterial coronariana em uma série de 267 pacientes. A incorporação de um método de escores angiográficos nos permitiu comparar diretamente os níveis de VPM e a extensão da DAC. Nossos resultados indicam que não existe uma correlação linear entre a gravidade e a extensão da DAC e VPM, o que está de acordo com os estudos realizados até o presente momento. No entanto, pacientes com VPM abaixo do limite previamente descrito em estudos de intervalo populacional apresentaram um escore de Gensini total significativamente inferior e uma incidência diminuída de doença triarterial. Os estudos anteriores não relacionaram um VPM maior com a ocorrência e a extensão de doença arterial coronariana<sup>4,5</sup>. Nossa análise, com relação aos quartis de VPM e análises de correlação, concorda com esses trabalhos. No entanto, demonstramos que pacientes com VPM abaixo do normal podem ter uma extensão de doença aterosclerótica coronariana reduzida. Além disso, essa constatação é independente de fatores de risco coronariano, como idade, histórico de hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e tabagismo. Como muito poucos

pacientes com VPM inferior a 11 fl participaram de nosso estudo, não foi possível analisar se um VPM acima do normal está associado com uma extensão aumentada de doença arterial coronariana. Em estudos anteriores, de Luca e colegas haviam demonstrado que os valores de VPM acima de 11,5 fl não estavam associados com uma maior incidência de doença triarterial<sup>5</sup>.

Como se dispensou muita atenção às plaquetas grandes, as informações relacionadas a trombócitos menores são bastante escassas. Essas plaquetas são consideradas as contrapartes “maduras” das plaquetas grandes, e um estudo as define como plaquetas com menor tempo de vida em comparação com as maiores<sup>24</sup>. Embora as plaquetas grandes contenham fatores pró-coagulantes, uma coagulabilidade aumentada das plaquetas grandes ainda é controversa<sup>5</sup>. No entanto, a sua atividade propulsora do crescimento pode ser mais proeminente, uma vez que apresentam uma liberação aumentada de fatores de crescimento<sup>15,25</sup>. Com relação ao crescimento plaquetário, as propriedades propulsoras do crescimento de plaquetas maiores podem ser mais importantes que a sua atividade pró-coagulante. Além do mais, esses componentes das plaquetas podem ser um fator importante na determinação do tamanho da plaqueta<sup>26</sup>. Portanto, seria razoável considerar plaquetas menores imprimindo menor crescimento de placas ateroscleróticas se comparadas com as maiores, o que parcialmente explica as nossas constatações.

## Conclusão

Nossos resultados mostram que o VPM não possui correlação linear com extensão da DAC, ao passo que um VPM inferior aos limites de referência é acompanhado por uma extensão reduzida de doença arterial coronariana. Pode-se esperar que pacientes com VPM inferior a 7,8 fl possuam escores de Gensini e doença triarterial menores em angiografia.

## Limitações do estudo

Como o presente estudo apresenta natureza retrospectiva, os valores VPM obtidos estão sujeitos a erros de medição, uma vez que foi anteriormente demonstrado que o VPM tende a aumentar quando o sangue retirado passa mais do que duas horas em EDTA. No entanto, os procedimentos institucionais determinam que o sangue deva ser coletado em EDTA e deve ser analisado dentro de duas horas após a coleta. Embora consideremos que os erros processuais sejam mínimos, não podemos dar garantias nesse sentido.

Outra limitação do estudo foi o uso da angiografia coronariana para determinar a carga aterosclerótica total. É um conhecimento consolidado que a angiografia coronariana tende a subestimar as placas que mostram remodelamento positivo. Dessa maneira, um resultado definitivo pode ser obtido com a ultrassonografia intravascular, em vez da luminografia coronariana.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Güvenç TS, Hasdemir H, Erer HB, Çetin R; Obtenção de dados: Güvenç TS, Erer HB, İlhan E, Özcan KS, Çalik AN, Çetin R; Análise e interpretação

dos dados: Güvenç TS, Hasdemir H, İlhan E, Özcan KS, Çalık NA; Análise estatística: Güvenç TS, Eren M; Redação do manuscrito: Güvenç TS, Hasdemir H, Eren HB, İlhan E, Özcan KS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Hasdemir H, Eren M.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Referências

1. Badimon JJ, Ibanez B, Fuster V, Badimon L. Coronary thrombosis: local and systemic factors. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P (editors). *Hurst's the heart*, 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.
2. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):622-6.
3. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1441-3.
4. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Hirahara C, Morimoto T, et al. Relationship between platelet indexes and coronary angiographic findings in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(5):376-9.
5. De Luca G, Santagostino M, Secco CG, Cassetti E, Giuliani L, Franchi E, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):292-7.
6. Lozano M, Narvaez J, Faundez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, et al. [Platelet count and mean platelet volume in the Spanish population]. *Med Clin (BARC)*. 1998;110:774-7.
7. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
8. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008. p. 985-1003.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
10. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
11. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2316-25.
12. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-56.
13. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest*. 1969;48(6):1083-7.
14. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1561-71.
15. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(2):157-61.
16. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-8.
17. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36(7):552-7.
18. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-7.
19. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):281-7.
20. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcift F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):981-2.
21. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2007;120(2):245-50.
22. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Açikgöz SK, Turfan M, et al. Relationship between elevated platelet volume and saphenous vein graft disease. *Clin Invest Med*. 2010;33(3):E161-7.
23. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Mean platelet volume in patients with coronary artery ectasia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 321-4
24. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood*. 1983;62(5):487-94.
25. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol*. 1982;50(3):509-19.
26. Segall M, Goetzman B. Hypoxic pulmonary hypertension: changes in platelet size and number. *Am J Perinatol*. 1991;8(3):300-3.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.