

## Significado Clínico do Volume Plaquetário e Outros Parâmetros Plaquetários no Infarto Agudo do Miocárdio e Doença Arterial Coronariana Estável

*Clinical Significance of Platelet Volume and Other Platelet Parameters in Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease*

Liumei Ding,<sup>1</sup> Lihua Sun,<sup>2</sup> Feng Wang,<sup>1</sup> Liejun Zhu,<sup>1</sup> Ting Zhang,<sup>1</sup> Fanli Hua<sup>2</sup>

Clinical Laboratory - Jinshan Hospital of Fudan University,<sup>1</sup> Shanghai - China

Department of Hematology - Zhongshan Hospital,<sup>2</sup> Qingpu Branch, Shanghai - China

Liumei Ding e Lihua Sun contribuíram igualmente para este trabalho.

### Resumo

**Fundamento:** As plaquetas são importantes no início da trombose e suas alterações morfológicas e funcionais estão intimamente relacionadas com a ocorrência e o desenvolvimento de trombose da artéria coronária. Os parâmetros plaquetários podem ser valiosos na distinção entre infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana estável (DACE).

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi detectar e comparar alterações nos parâmetros plaquetários, como o volume plaquetário médio (VPM) em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana estável (DACE) e investigar seu papel nessas doenças.

**Métodos:** Coleta de amostras: Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013, foram retirados 2 mL de sangue da veia do antebraço de cada um dos 31 pacientes diagnosticados principalmente com IAM, 34 pacientes com DACE e 50 indivíduos saudáveis; e colocado em tubos com anticoagulante EDTA-K2. As contagens de plaquetas (PQT), VPM, massa total de plaquetas (MTP), Amplitude de Distribuição de Plaquetas (PDW, do inglês *platelet distribution width*), contagem de glóbulos brancos (WBC, do inglês *white blood cells*) e neutrófilos (NEU) foram determinadas utilizando-se um analisador de hematologia automatizado STKS (Beckman Coulter).

**Resultados:** Comparado com o grupo controle, os níveis de VPM foram significativamente maiores nos grupos IAM e DACE ( $p < 0,05$ ), enquanto os níveis de PQT foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Esses resultados sugerem que o VPM e outros parâmetros associados têm um certo valor no diagnóstico de DACE e IAM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(6):715-719)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Trombose Coronária; Volume Plaquetário Médio; Infarto do Miocárdio.

### Abstract

**Background:** Platelets are important in the initiation of thrombosis, and their morphological and functional changes are closely related with the occurrence and development of coronary artery thrombosis. Platelet parameters might be valuable in distinguishing between acute myocardial infarction (AMI) and stable coronary artery disease (SCAD).

**Objective:** This study was designed to detect and compare changes in platelet parameters, such as mean platelet volume (MPV) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and stable coronary artery disease (SCAD) and to investigate their roles in these diseases.

**Methods:** Specimen collection: Between January 2011 and December 2013, 2 mL of elbow vein blood was drawn from each of 31 patients primarily diagnosed with AMI, 34 SCAD patients and 50 healthy subjects; and placed in EDTA-K2 anticoagulant tubes. Platelet count (PLT), MPV, plateletcrit (PCT), platelet distribution width (PDW), white blood cell (WBC) and neutrophil (NEU) counts were determined using an STKS automated hematology analyzer (Beckman Coulter).

**Results:** Compared with the control group, MPV levels were significantly higher in the AMI and SCAD groups ( $p < 0.05$ ), while PLT was significantly lower ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** These results suggest that MPV and other related parameters have a certain value in the diagnosis of SCAD and AMI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(6):715-719)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Coronary Thrombosis; Mean Platelet Volume; Myocardial Infarction.

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

Correspondência: Fanli Hua •

Nº. 1158 of East Gongyuan Road, Qingpu District. 201700, Shanghai - China

E-mail: [huafanli\\_cn@163.com](mailto:huafanli_cn@163.com)

Artigo recebido em 21/05/2018, revisado em 28/09/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190058

## Introdução

As síndromes coronarianas agudas (SCA) são um grupo de síndromes clínicas, das quais as bases patológicas são a ruptura ou a erosão da placa aterosclerótica coronariana,<sup>1</sup> seguidas de trombose oclusiva completa ou incompleta. As SCA incluem infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável. Dentre esses, o IAM refere-se à necrose miocárdica focal aguda causada por isquemia miocárdica prolongada e grave.<sup>2</sup>

Em 2013, a Sociedade Europeia de Cardiologia emitiu as diretrizes de tratamento para doença arterial coronariana estável (DACE).<sup>3</sup> Essas diretrizes indicaram claramente que a DACE também inclui situações de ausência de sintomas ou sintomas estáveis após a estabilização da síndrome coronariana aguda, além de angina estável.

Essas situações não podem ser claramente diferenciadas da SCA. Estudos anteriores revelaram que a plaqueta é um meio importante no início da trombose, e suas alterações morfológicas e funcionais estão intimamente correlacionadas com a ocorrência e o desenvolvimento de trombose da artéria coronária.<sup>4,5</sup>

Além disso, o volume plaquetário médio (VPM), um dos parâmetros plaquetários no IAM, é significativamente maior do que em indivíduos normais, portanto, o VPM é considerado um preditor para IAM.<sup>6</sup> Entretanto, o valor dos parâmetros plaquetários na distinção entre IAM e DACE ainda não foi relatado na China.

Foi relatado que o nível de troponina ultrasensível estava elevado em pacientes com DACE.<sup>7</sup> Embora não tenha atingido o limiar para o diagnóstico de infarto do miocárdio, o prognóstico foi pior, quando comparado com pacientes com DACE sem um nível elevado de troponina. Em nosso estudo, foram analisadas diferenças nos parâmetros plaquetários, como o VPM em pacientes com IAM, pacientes com diagnóstico de DACE e indivíduos saudáveis, e investigou-se a significância desses parâmetros para prever a doença.

## Métodos

### Informações Gerais

Um total de 31 pacientes diagnosticados principalmente com IAM foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes foram diagnosticados pela primeira vez, não foram submetidos a anti-coagulação ou implante de stent por intervenção coronária percutânea, e atenderam às diretrizes internacionais e chinesas para o diagnóstico de IAM. Desses pacientes, 23 eram do sexo masculino e oito do sexo feminino; e a média de idade desses pacientes foi de  $64,4 \pm 11,6$  anos.

Trinta e quatro pacientes foram diagnosticados com DACE. Esses pacientes tinham que preencher os seguintes critérios: (1) pacientes diagnosticados com IAM por mais de dois meses; (2) pacientes sem dor no peito; (3) pacientes que estavam recebendo tratamento medicamentoso com anti-coagulação. Desses pacientes, 28 eram do sexo masculino e seis do sexo feminino; a média de idade desses pacientes foi de  $60,6 \pm 13,1$  anos.

O grupo controle foi composto por 50 indivíduos saudáveis que foram submetidos a exames físicos no

ambulatório. Entre esses indivíduos, 38 eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com média de idade de  $60,9 \pm 6,9$  anos.

Nenhum dos pacientes acima mencionados tinha doença hepática ou renal grave, tumores malignos, trombocitopenia idiopática ou trombocitopenia causada por outras doenças primárias.

### Coleta de amostras

No início da manhã, retirou-se 2 mL de sangue da veia do antebraço de cada um desses indivíduos em estado de jejum, sem receber nenhum medicamento para hemostasia, coagulação e anti-coagulação. O sangue coletado foi colocado em tubos contendo o anticoagulante EDTA-K2.

### Método de detecção

As contagens de plaquetas (PQT), massa total de plaquetas (MTP), VPM, amplitude de distribuição de plaquetas (PDW, do inglês *platelet distribution width*), glóbulos brancos (WBC, do inglês *white blood cells*) e neutrófilos (NEU) foram determinadas utilizando-se um analisador de hematologia automatizado STKS (Beckman Coulter).

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software GraphPad Prism 5. Os dados das medidas foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ( $x \pm SD$ ). A comparação das médias em múltiplas amostras foi realizada utilizando-se o teste *t* não pareado. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O valor de predição dos parâmetros plaquetários e a contagem total de glóbulos brancos para IAM e DACE foram avaliados utilizando-se a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a área sob a curva ROC (AUC). As correlações entre os parâmetros foram analisadas pelo método estatístico de correlação de Pearson.

## Resultados

Resultados dos quatro parâmetros plaquetários e da contagem total de glóbulos brancos em pacientes com IAM, pacientes com DACE e indivíduos saudáveis normais (Tabela 1).

Como mostrado na Tabela 1, em comparação com o grupo controle, os níveis do VPM foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ), enquanto os níveis de PQT e PDW foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) nos grupos AMI e DACE. Além disso, em comparação ao grupo controle, os níveis de WBC e NEU também foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ) no grupo IAM, mas não houve diferença significativa em comparação com o grupo SCAD. No entanto, os níveis de MTP não apresentaram diferença significativa entre os grupos de pacientes e o grupo controle.

### Avaliação da eficácia diagnóstica de cada índice pelo teste diagnóstico

Como mostrado na Figura 1, no grupo IAM, a AUC de PQT (IC95%) foi 0,6474 (0,5206-0,7742) e o valor de  $p$  em comparação com os controles foi  $< 0,05$ , o que mostra que

Tabela 1 – Parâmetros plaquetários e número total de glóbulos brancos e neutrófilos nos grupos IAM, DACE e controle

Parâmetros	IAM (n = 31)	DACE (n = 34)	Grupo controle (n = 50)
PQT (x 10 <sup>9</sup> )	185,84 ± 61,26	193,62 ± 47,1	206,28 ± 36,17
VPM (fL)	10,42 ± 1,26	9,16 ± 1,28	8,42 ± 0,72
MTP (%)	0,1777 ± 0,0464	0,1709 ± 0,0393	0,1693 ± 0,0287
PDW (%)	16,2 ± 0,65	16,0 ± 1,37	16,5 ± 0,32
WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)	10,60 ± 2,53	6,61 ± 1,54	6,37 ± 1,25
NEU (x 10 <sup>9</sup> /L)	8,34 ± 2,66	3,99 ± 1,25	3,79 ± 0,93

Comparado com o grupo controle, os níveis de VPM foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ), enquanto os níveis de PQT e a PDW foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) nos grupos IAM e DACE. Além disso, em comparação ao grupo controle, os níveis de glóbulos brancos e NEU também foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ) no grupo IAM, mas não houve diferença significativa no grupo DACE. No entanto, os níveis da MTP não apresentaram diferença significativa entre os grupos de pacientes e o grupo controle. IAM: infarto agudo do miocárdio; DACE: doença arterial coronariana estável; PQT: contagem de plaquetas; PDW: amplitude de distribuição de plaquetas; MTP: massa total de plaquetas; PDW: amplitude de distribuição de plaquetas; WBC: glóbulos brancos; NEU: neutrófilos.

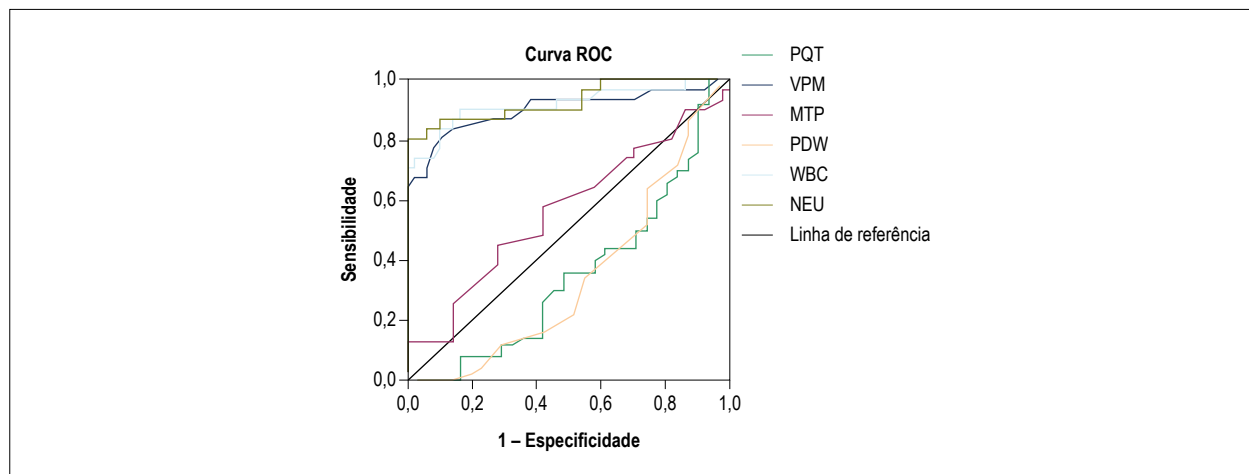


Figura 1 – Curvas ROC de PQT, PDW, VPM, MTP, WBC e NEU para prever o IAM. ROC: receiver operating characteristics; PQT: contagem de plaquetas; PDW: amplitude de distribuição de plaquetas; VPM: volume de plaquetas médio; MTP: massa total de plaquetas; WBC: glóbulos brancos; NEU: neutrófilos; IAM: infarto agudo do miocárdio.

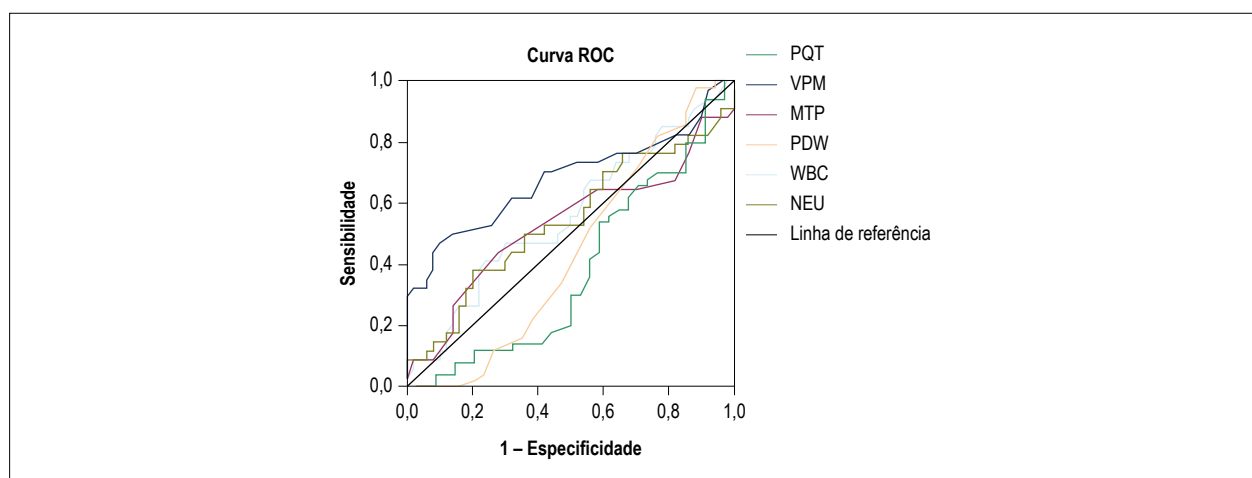
as diferenças foram estatisticamente significativas. A AUC do VPM (IC95%) foi de 0,9032 (0,8232-0,9832) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,01$ , o que mostrou que as diferenças foram estatisticamente significativas. Além disso, a AUC da PDW (IC95%) foi 0,6529 (0,5239-0,7819) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,05$ ; a AUC dos WBC (IC95%) foi de 0,5687 (0,4364-0,701) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,05$ , enquanto a AUC dos WBC (IC95%) foi 0,9190 (0,8475-0,9996) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,01$ . Finalmente, a AUC dos NEU (IC95%) foi de 0,9310 (0,8678-0,9942) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,01$ . Essas diferenças foram todas estatisticamente significativas. Estes resultados mostram que os valores diagnósticos de PQT, VPM, WBC e NEU foram significativamente maiores no grupo IAM.

Como mostrado na Figura 2, no grupo DACE, a AUC dos níveis de PQT (IC95%) foi de 0,6176 (0,4907-0,7445) e o valor de p em comparação com os controles foi  $> 0,05$ . A AUC de PDW (IC95%) foi 0,6818 (0,5554-0,8081) e o valor de p em comparação com os controles foi  $< 0,01$ , sendo as diferenças

estatisticamente significativas. A AUC da PDW (IC95%) foi de 0,5609 (0,4268-0,6949) e o valor de p em comparação com os controles foi  $> 0,05$ , enquanto que a AUC da MTP (IC95%) foi de 0,5332 (0,3994-0,6671) e o valor p em comparação com os controles foi  $> 0,05$ , enquanto a AUC dos glóbulos brancos (IC95%) foi de 0,5635 (0,4368-0,6903) e o valor de p em comparação com os controles foi  $> 0,05$ . Finalmente, a AUC dos níveis de NEU (IC95%) foi de 0,5447 (0,4138-0,6756) e o valor de p comparado com os controles foi  $> 0,05$ . Esses resultados mostram que o valor diagnóstico do VPM foi significativamente mais alto no grupo DACE.

#### Análise de correlação do VPM com PQT, MTP e PDW em pacientes com infarto do miocárdio

O coeficiente de correlação de Pearson entre VPM e PQT foi de 0,3817; o coeficiente de correlação de Pearson entre VPM e PDW foi de 0,0726. Isso indica que o VPM e PQT em pacientes com infarto do miocárdio têm uma forte correlação.



**Figura 2** – Curvas ROC de PQT, PDW, VPM, MTP, WBC e NEU para prever DACE. ROC: receiver operating characteristics; PQT: contagem de plaquetas; VPM: volume de plaquetas médio; MTP: massa total de plaquetas; PDW: amplitude de distribuição de plaquetas; WBC: glóbulos brancos; NEU: neutrófilos; DACE: doença arterial coronariana estável.

## Discussão

Os principais mecanismos da SCA incluem ruptura da placa coronariana, agregação plaquetária e formação de trombo. Evidências crescentes demonstraram que a inflamação é um evento precipitante importante na patogênese da SCA.<sup>8</sup> A resposta inflamatória desempenha um papel importante no processo de ocorrência, desenvolvimento e prognóstico de doenças coronarianas. Como marcadores da resposta inflamatória, os níveis de WBC e o NEU estão intimamente correlacionados com as doenças do sistema cardiovascular. Estudos revelaram que ambos podem refletir diretamente o nível de inflamação nas lesões das artérias coronárias, refletindo ainda mais a gravidade das lesões da artéria coronária.<sup>9,10</sup> Estudos confirmaram que a relação NEU / linfócitos poderia servir como preditor de eventos cardiovasculares adversos maiores.<sup>11-13</sup> Esse estudo revelou que havia uma resposta inflamatória mediada por glóbulos brancos em pacientes com IAM e que os níveis séricos dos glóbulos brancos eram mais altos em pacientes com DACE e IAM do que em indivíduos saudáveis normais. Além disso, os níveis séricos de NEU foram significativamente anormais em pacientes com IAM, sugerindo que a resposta inflamatória é mais intensa em pacientes com a doença. Assim, consideramos que isso pode ser devido ao fato de que a extensão da inflamação é mais ampla no infarto do miocárdio.

O VPM reflete o grau de ativação das plaquetas até certo ponto, e é considerado um importante marcador de doença cardiovascular.<sup>14</sup> Além disso, pode ser utilizado na predição de risco, diagnóstico e avaliação prognóstica de doenças cardiovasculares.<sup>15-17</sup>

Um estudo recente revelou que o VPM aumentou significativamente em pacientes com IAM, e o aumento do VPM foi correlacionado com o prognóstico a longo prazo de pacientes com IAM até certo ponto.<sup>18</sup> Nosso estudo também mostrou que o VPM estava significativamente aumentado em pacientes nos grupos IAM e DACE. O aumento do VPM está

provavelmente correlacionado com a intensidade da resposta inflamatória no indivíduo.

O VPM tem um significado importante na avaliação de doenças trombóticas arteriais, como as doenças trombóticas cardiovasculares. Sendo assim, o VPM pode atuar como um fator independente para o diagnóstico e avaliação das condições e o efeito curativo da SCA. Os níveis de VPM nos grupos IAM e DACE foram significativamente maiores do que os níveis normais, enquanto os níveis de PQT foram significativamente menores. Estes indicadores são importantes na prática clínica para o diagnóstico de doenças. Além disso, com base na avaliação da eficácia diagnóstica da curva ROC para esses parâmetros, o valor preditivo de VPM e PQT no IAM foi superior ao valor encontrado no grupo de DACE. Em resumo, o presente estudo revelou que os indicadores relacionados a VPM e PQT são valiosos para prever o diagnóstico de IAM e DACE.

Entretanto, nosso estudo tem duas falhas: uma é o fato de que o desenho do estudo é transversal, devido à dificuldade em manter contato com esses pacientes; o outro é que existem apenas cerca de 30 pacientes nos grupos IAM e DACE. Não há dúvida de que esses dois problemas constituem limitações do nosso estudo. Novos estudos precisam ser realizados em uma coorte maior de pacientes com IAM e DACE, com um desenho mais apropriado para confirmar seu valor como marcador diagnóstico.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ding L, Hua F; Obtenção de dados: Ding L, Sun L, Wang F, Zhu L; Análise e interpretação dos dados: Ding L, Sun L, Wang F, Zhu L, Zhang T; Análise estatística: Ding L, Sun L, Wang F, Zhang T, Hua F; Redação do manuscrito: Ding L, Zhu L, Zhang T, Hua F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hua F.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Jinshan Hospital, Fudan University sob o número de protocolo 785. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Tomey M, Mehran R. Dual antiplatelet therapy dilemmas: duration and choice of antiplatelets in acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(10):405.
2. Tjia J, Allison J, Saczynski JS, Tisminetzky M, Givens JL, Lapane K, et al. Encouraging trends in acute myocardial infarction survival in the oldest old. *Am J Med.* 2013;126(9):798-804.
3. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
4. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):498-511.
5. Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced antiplatelet effect of aspirin is associated with low-grade inflammation in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):920-9.
6. Chu SC, 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.
7. Carda R, Aceña Á, Pello A, Cristóbal C, Tarín N, Huelmos A, et al. The prognostic value of high-sensitive troponin i in stable coronary artery disease depends on age and other clinical variables. *Cardiology.* 2015;132(1):1-8.
8. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):202-7.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
10. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):636-9, A10.
11. Hong LF, Li XL, Luo SH, Guo YL, Liu J, Zhu CG. Relation of leukocytes and its subsets counts with the severity of stable coronary artery disease in patients with diabetic mellitus. *PLoS One.* 2014;9(3):e90663.
12. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-Lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population a 4-year follow-up study. *Angiology.* 2013;64(6):456-65.
13. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):27-31.
14. 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.
15. Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci.* 2014;29(4):519-26.
16. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(2):157-61.
17. Chu SC, 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.
18. Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, George B, Krishnan MN. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. *Heart Asia.* 2016;8(1):16-20.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons