

ANÁLISE DO VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO (VPM) EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

MEAN PLATELET VOLUME (MPV) ANALYSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Bianca Ribeiro Rodrigues¹, Hudson Hubner França², José Roberto Maiello³, Marcelo Gil Cliquet³

RESUMO

As plaquetas têm papel predominante na patogenia das síndromes coronarianas agudas. Admite-se que o tamanho das plaquetas, medido através do Volume Plaquetário Médio (VPM), seja um indicador sensível de sua reatividade e potencial trombogênico. Esse estudo busca relacionar o número e o volume médio das plaquetas com a presença de Doença Arterial Coronariana e associar a existência de alterações no Volume Plaquetário Médio (VPM) com os fatores de risco para Doença Arterial Coronariana, como idade, sexo, hipertensão arterial, *Diabetes mellitus*, tabagismo, dislipidemias, obesidade e antecedentes familiares. Todos os pacientes analisados pelo estudo (n = 72) apresentaram VPM acima do normal (< 9 fL), sendo que a média encontrada foi de 11,57. Não foram encontradas diferenças significativas nas médias dos grupos com diferentes fatores de risco.

Descritores: plaquetas, contagem de plaquetas, doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Platelets have a predominant role in the pathogenesis of Acute Coronary Syndromes (ACS). It is believed that the mean platelet size, evaluated by the mean platelet volume (MPV), is a sensitive indicator of platelet reactivity and trombogenicity potential. Several studies have found associations between the MPV and the ACS or the occurrence of Acute Myocardial Infarction (AMI). The reasons for this are not very well known, but may be due to platelet aggregation or consumption. The aim of this study was to identify a relation between the MPV value and the presence of coronary artery disease, and between alterations in this value and risk factors for coronary artery disease, such as age, sex, hypertension, diabetes, smoking, dislipidemia, obesity and family history. All patients (N = 72) had an elevated MPV, mean of 11.57 fL. No statistically significance was found in the groups with different risk.

Key-words: blood platelets, platelet count, coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

As plaquetas ou trombócitos são pequenos fragmentos citoplasmáticos (2 - 4 µm de diâmetro e espessura em torno de 1µm) derivados dos megacariócitos, formados no sistema hematopoiético a partir da célula primitiva *stem cell*. Sua produção é controlada pela trombopoietina, produzida no rim e no fígado.¹

A vida das plaquetas no sangue dura em média de 9 a 12 dias. Plaquetas mais jovens são mais facilmente ativadas; já as mais velhas, lesadas ou não funcionantes, são removidas da circulação, pelo baço. Normalmente, sua quantidade no sangue

periférico está entre 140.000 a 400.000/mm³. A medula óssea produz todos os dias aproximadamente 30.000 plaquetas por mililitro de sangue.²

Quando circulantes, as plaquetas têm o formato de pequenos discos maleáveis envoltos por uma membrana e expressam receptores de glicoproteínas em suas superfícies. Após lesão ao vaso sanguíneo, as plaquetas entram em contato com a matriz extracelular subjacente, o que é chamado de ativação, graças ao fator de Von Willebrand, que promove a interação entre os receptores da superfície plaquetária (p. e., GpIb) e o colágeno da matriz exposto. Essa adesão leva as plaquetas a iniciarem a liberação de seus grânulos citoplasmáticos contendo principalmente ADP e tromboxano A₂, importantes na atração e agregação de outras plaquetas e vasoconstrição, e também Ca²⁺, fundamental na ativação da cascata de coagulação.³

Ocorre, então, a agregação plaquetária, formando um grande conglomerado plaquetário, chamado de tampão hemostático primário. Esse tampão é reversível, tornando-se definitivo apenas após a ativação da cascata de coagulação e geração de trombina. Com a cascata de coagulação, uma série de conversões enzimáticas dependentes de fatores teciduais e cálcio, que resulta na formação da trombina, ocorre uma agregação adicional das plaquetas que, somada à contração das mesmas, cria uma massa fundida de plaquetas, formando o tampão hemostático secundário ou definitivo. A partir da cascata de coagulação pode também ser formada a fibrina, que dá maior estabilidade para o tampão plaquetário, culminando no evento chamado trombose.³

As plaquetas têm papel predominante na patogenia das síndromes coronarianas agudas (SCAs): angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita.^{4,5} As plaquetas desempenham importante função no desenvolvimento de trombo intravascular, a maior causa de SCA.^{6,7}

Após erosão ou ruptura de uma placa aterosclerótica em uma artéria coronariana, a ativação plaquetária é crucial nos eventos protrombóticos, levando ao IAM.^{6,8,9} Nos locais de turbulência (bifurcações, estenose ou lesão endotelial), a hemólise das hemácias libera quantidade suficiente de difosfato de adenosina (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 citoplasmáticos para os microtúbulos plaquetários, mecanismo dependente da prostaciclina produzida pelo endotélio

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 1, p. 192 - 197, 2013

1. Acadêmica do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP, *In memoriam* † 2012.

3. Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 26/3/2012. Aceito para publicação em 13/9/2012.

Contato: bi_rodrigues89@hotmail.com

íntegro e normofuncionante. A ruptura de placas vulneráveis modifica sua geometria e propicia a trombose mural. O substrato trombogênico placa-dependente, a reologia vascular e a atividade sistêmica pró-coagulante influenciam a magnitude, a estabilidade do trombo e a gravidade da DAC.^{10,11}

Na atualidade admite-se que o tamanho das plaquetas, medido através do Volume Plaquetário Médio (VPM), seja um indicador sensível de sua reatividade e que sua magnitude é determinante na formação do trombo intracoronariano em presença de ruptura da placa aterosclerótica.^{5,12} Plaquetas maiores são mais ativas metabólica e enzimaticamente do que as menores, possuindo, assim, um maior potencial trombogênico. Há também maior expressão de proteínas de superfície procoagulantes, como as glicoproteínas IIB, IIIa e P-selectina nessas plaquetas.^{8,13}

O volume plaquetário pode estar elevado tanto em pacientes com angina instável quanto naqueles com IAM. Além disso, o VPM é um preditor de evento isquêmico posterior e de morte quando medido após IAM.¹⁴ 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.^{15,16} 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 clínico.

As plaquetas são heterogêneas quanto ao tamanho, densidade e reatividade.¹⁴ O tamanho plaquetário não muda durante sua vida na circulação e isso demonstra que a heterogeneidade no tamanho não é consequência da idade das plaquetas, mas é determinada durante a megacariocitopoiese e a trombopoiese.^{14,17} As razões para o aumento do tamanho das plaquetas ainda não estão bem definidas. Mostrou-se que o volume plaquetário médio está relacionado ao aumento da estimulação para produção ou destruição de plaquetas, gerando um defeito na sua produção, como em hipertireoidismo, doenças mieloproliferativas, púrpura trombocitopênica idiopática ou trombótica, coagulação intravascular disseminada, pós-esplenectomia ou hipoesplenia, *Diabetes mellitus* e doença vascular, bem como em algumas síndromes congênicas.¹⁵

Vários estudos encontraram associação entre VPM e DAC ou ocorrência de um infarto agudo do miocárdio (IAM).^{8,12} 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 ligadas ao IM. Em parte, o VPM aumentado poucas horas após o IM pode ser proveniente de plaquetas produzidas antes do início dos sintomas.¹⁸

Osuna *et al.*⁷ investigaram a influência do VPM sobre risco de morte, isquemia recorrente e insuficiência cardíaca durante a fase hospitalar. Quando ajustado para todas as variáveis selecionadas ao ingresso, um VPM > 9 fL se relacionou com aumento independente de risco combinado de morte, insuficiência cardíaca e episódios isquêmicos pós-infarto. Em valores absolutos, o tamanho plaquetário foi significativamente mais elevado nos pacientes que apresentaram evento final

combinado que naqueles que evoluíram sem complicações. Um VPM maior que 9 fL foi relacionado a maior risco de insuficiência cardíaca grave por uma possível trombose coronariana mais oclusiva e persistente, a qual se traduziria em infartos de maior área.

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; $p < 0,01$).⁷

A liberação de plaquetas grandes pela medula óssea pode ser interpretada como consequência do consumo de plaquetas no sítio da lesão coronariana. Desde que mudanças no tamanho plaquetário são determinadas na trombopoiese e as plaquetas circulam por dez dias, é possível que plaquetas grandes estejam presentes na circulação ao se iniciarem os sintomas. Os dados sugerem que um VPM elevado contribui para o estado protrombótico nas SCAs.⁷

Khandekar *et al.*,⁴ em seus estudos, encontraram valores de VPM significativamente mais elevados em pacientes com AI e IAM (10,43 fL) em relação aqueles com DAC estável (VPM 9,37 fL) e ao grupo controle (VPM 9,2 fL).

O aumento do volume plaquetário também é estimulado por situações crônicas de hipoxia e administração de soro antiplaquetário.¹⁹ Existe também associação entre os níveis de algumas citocinas, como as interleucinas 3 e 6 e a produção de plaquetas maiores e mais reativas.^{20,21}

Há dados limitados sobre o efeito de terapia farmacológica na contagem e no tamanho das plaquetas. Pouco se sabe sobre os efeitos do ácido acetilssalicílico e de outros inibidores de agregação plaquetária no VPM. Em um pequeno estudo com 30 pacientes não foi encontrado efeito nos valores de VPM. Entretanto, ainda precisam ser avaliadas se intervenções com inibidores de agregação plaquetária ou outras drogas poderiam ser benéficas para pacientes com elevado VPM.⁸

OBJETIVOS

Relacionar o Volume Plaquetário Médio (VPM) com a presença de Doença Arterial Coronariana e associar a existência de alterações no VPM com os fatores de risco para Doença Arterial Coronariana, como idade, sexo, hipertensão arterial, *Diabetes mellitus*, tabagismo, dislipidemias, obesidade, antecedentes pessoais e familiares de DAC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados para participação no projeto os pacientes do Hospital Santa Lucinda do CCMS/PUC-SP internados para realização de cinecoronariografias por doença coronariana e/ou cirurgia para revascularização miocárdica, os quais foram submetidos a uma entrevista breve, abordando a presença de fatores de risco como idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus*, dislipidemia, tabagismo, etilismo, índice de massa corpórea (IMC), antecedentes morbidos cardiovasculares pessoais e familiares e também uso de antiagregantes plaquetários (ácido acetilssalicílico, warfarina ou clopidogrel). Esses pacientes eram entrevistados no mesmo dia da coleta das amostras de sangue e assinavam termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética local.

Foram colhidas amostras de 5 ml em tubo com EDTA para realização de hemogramas em aparelho do tipo Coulter, realizados no Laboratório de Hematologia do (Conjunto Hospitalar de Sorocaba) CHS, sendo analisadas as séries vermelha, branca e plaquetária, esta última através do número (unidades/mm³) e do volume plaquetário médio (fL).

Os pacientes tinham o sangue coletado pela equipe do Laboratório do Hospital Santa Lucinda no momento da admissão, juntamente com a coleta das amostras para exames solicitados dentro do próprio hospital. No mesmo dia, os tubos com as amostras de sangue eram levados até o CHS para análise hematológica. Os resultados da análise hematológica eram retirados no dia seguinte e arquivados junto à transcrição da entrevista.

RESULTADOS

O estudo compreendeu 72 pacientes, internados no Hospital Santa Lucinda, localizado na cidade de Sorocaba/SP, para a realização de cinecoronariografia e/ou angioplastia coronariana, bem como aqueles que seriam submetidos a cirurgias abertas de revascularização do miocárdio.

Na análise hematológica, observou-se que todos os pacientes (N = 72) apresentaram valor de VPM acima do considerado normal (< 9 fL), sendo a média dos valores encontrados 11,57 fL (± 1,06). O maior valor encontrado foi 13,7 fL, e o menor 9 fL. A contagem total de plaquetas obteve média de 227.458,33 unidades/mm³ (± 119.000) e a de leucócitos média de 7.888,2 /mm³ (± 2.003,1). Os valores de hemoglobina apresentaram média de 13,72 mg/dL (± 1,42).

Os pacientes foram entrevistados acerca de fatores de risco para doença arterial coronariana. A média de idade encontrada no grupo foi de 63,4 anos (± 8,7 anos). Quanto ao sexo, desses 23 (31,94%) eram do sexo feminino e 49 (68,05%) do sexo masculino. A média do VPM encontrado nas mulheres foi um pouco superior (11,95 fL ± 0,99) a dos homens (11,39 fL ± 1,05).

Os pacientes foram interrogados, também, sobre seu peso e estatura, a fim de se realizar o cálculo do seu índice de massa corpórea (IMC) através da fórmula: peso/altura². Utilizando como marcador de obesidade o IMC, importantes estudos epidemiológicos mostraram que obesidade está associada com morbidade e mortalidade cardiovascular.^{22,23} Os valores de IMC encontrados tiveram média de 26,52 kg/m² (± 3,59), sendo que 31 pacientes (43,05%) apresentaram valores que se enquadram na faixa de sobrepeso e 15 estão no grupo considerado obesidade grau I²⁴ (Tabela 1).

Quando questionados sobre a presença de hipertensão arterial, *Diabetes mellitus* e dislipidemia, 64 pacientes (88,9%) referiram ser portadores de pelo menos uma das três doenças citadas. A média de VPM encontrada nos diferentes grupos isoladas também foi muito próxima. No grupo dos que possuem dislipidemia foi encontrado o maior valor médio da amostra (12,3 fL). Ainda, 36 (50%) pacientes afirmaram serem tabagistas. A média de tempo sendo tabagista, na amostra, foi de 31,55 anos (Tabela 3).

Os pacientes também foram questionados sobre infartos agudos do miocárdio (IAM) prévios. Na amostra, 43 (59,72%) referiram já terem tido pelo menos um episódio de IAM em suas vidas. Não foi encontrada diferença significativa entre os que já tiveram IAM e aqueles que não tiveram, bem como a quantidade de episódios foi irrelevante (Tabela 4).

Sobre os antecedentes familiares, 54 (75%) pacientes afirmaram terem parentes próximos (pais, irmãos, filhos) com histórico de doença coronariana. O grupo com antecedentes registrou média de VPM de 11,61 (± 1,14), enquanto aqueles sem antecedentes familiares registraram média de 11,46 (± 0,78).

Entre os pacientes, 60 utilizam pelo menos um tipo de antiagregante plaquetário, sendo que o ácido acetilsalicílico (AAS) foi o mais citado, seguido pelo clopidogrel. Não foi encontrada diferença significativa entre os valores de VPM dos diferentes grupos (Tabela 5).

Tabela 1. Classificação através do IMC

Classificação através do IMC (kg/m ²)	Número (n=72)	%	Média e DP VPM (fL)
Baixo peso (<18,5kg/m ²)	1	1,38%	12
Normal (=18,5 e <25kg/m ²)	25	34,72%	11,44 (±0,95)
Sobrepeso (=25 e <30kg/m ²)	31	43,05%	11,56 (±1,18)
Obesidade grau I (= 30 e <35kg/m ²)	15	20,83%	11,77 (±1,05)

Tabela 2. Hipertensão, *Diabetes mellitus* e dislipidemia.

	Número (n=72)	%	Média e DP VPM (fL)
Hipertensão arterial (HAS)	62	86,11%	11,06 (±1,05)
<i>Diabetes mellitus</i> (DM)	34	47,22%	11,46 (±0,98)
Dislipidemia (DL)	32	44,44%	12,3 (±1,02)
HAS + DM (sem DL)	11	15,28%	11,62 (±0,92)
HAS+ DL (sem DM)	14	19,44%	11,4 (±1,13)
DM + DL (sem HAS)	0	0%	-----
HAS + DM + DL	17	23,61%	11,37 (±0,94)
Somente HAS	20	27,78%	11,96 (± 1,11)
Somente DM	1	1,38%	10
Somente DL	1	1,38%	12,9
nenhum	8	11,11%	11,3 (±1,10)

Tabela 3. Tabagismo

Anos/maço	Número (n=36)	%	Média e DP VPM (fL)
Até 15 anos/maço	6	8,33%	11,5 (±1,16)
16 a 30 anos/maço	12	16,66%	11,63 (±0,97)
Mais de 30 anos/maço	18	25%	11,62 (±0,92)

Tabela 4. Infarto agudo do miocárdio

	Número (n=72)	%	Média e DP VPM (fL)
Não referem IAM prévio	29	40,27%	11,56 (±0,91)
1 IAM	35	48,61%	11,68 (±1,14)
2 ou mais IAM	8	11,11%	11,3 (±1,26)

Tabela 5. Antiagregante plaquetário

	Número (n=72)	%	Média e DP VPM (fL)
AAS	56	77,78%	11,58 (±1,08)
Clopidogrel	33	45,83%	11,52 (±1,09)
AAS + clopidogrel	29	40,28%	11,54 (±1,14)
Não usam antiagregantes	12	16,67%	11,59 (±1,12)

DISCUSSÃO

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.^{5,12} A liberação de plaquetas grandes pela medula óssea pode ser interpretada como consequência do consumo de plaquetas no sítio da lesão coronariana.⁷

Os resultados obtidos nesse estudo assemelham-se aos encontrados por outros autores. O VPM elevado era esperado nos pacientes da amostra, uma vez que todos são portadores de doença coronariana, sendo que, em sua maioria, com importante repercussão à função cardíaca. Esses pacientes, ao chegarem ao nível terciário de atenção à saúde, em sua maioria já apresentam comprometimento da perfusão miocárdica, em diversos graus de intensidade, sendo que, do total analisado, 43 (59,72%) referiram pelo menos um episódio de infarto agudo do miocárdio.

Endler *et al.*⁸ e Kishk *et al.*¹² encontraram valores maiores de VPM em pacientes com DAC que nos grupos controle e em relação aos parâmetros de normalidade (< 9fL).

Khandekar *et al.*,⁴ em seus estudos, também encontraram valores de VPM significativamente mais elevados em pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio (10,43 fL) em relação aqueles com DAC estável e ao grupo controle.

As amostras de sangue foram coletadas em tubos com ácido etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante e analisadas num período de até seis horas após a coleta. Estudos prévios relataram que os valores de VPM aumentam em um padrão tempo-dependente, devido ao inchaço plaquetário, quando EDTA é usado como anticoagulante. Entretanto um estudo recente demonstrou que esse aumento do tamanho das plaquetas é aproximadamente inferior a 0,5 fL, quando a análise é realizada dentro de duas horas após a venipuntura.^{13,19,24,25}

Não existem estudos acerca da realização da análise após esse período. Os valores apresentados nesse estudo ficaram entre 9 e 13,7 fL, sendo a média de 11,57 fL, o que leva a crer que, mesmo considerado o possível inchaço provocado pelo anticoagulante, esses valores permaneceriam acima dos valores estabelecidos como referência pelo laboratório.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os valores de VPM na presença de diferentes fatores de risco, bem como naqueles pacientes que faziam uso de antiagregantes plaquetários. Tampouco foram encontrados outros estudos que estabeleçam parâmetros para a comparação desses resultados.

CONCLUSÃO

O volume plaquetário médio é apontado em estudos como um importante indicador da atividade plaquetária. O aumento do VPM ocorre por uma liberação precoce dessas plaquetas da medula óssea por maior consumo durante a formação de trombos no local da lesão coronariana após a ruptura da placa aterosclerótica. Com isso, estudos foram realizados buscando relacionar o aumento desses valores com um crescimento na ativação plaquetária.

Desde que as alterações no volume plaquetário médio passaram a ser relacionadas com a doença arterial coronariana, poucos estudos foram realizados comprovando esse fato.

Na literatura há relatos de que o VPM encontra-se elevado nos pacientes com doença arterial coronariana em relação a grupos controle. Há também relatos que dão conta de um aumento mais significativo na vigência de eventos isquêmicos.

Neste estudo, todos os pacientes analisados (n=72) apresentaram valores de VPM maiores que os estabelecidos como referência pela literatura. Os resultados obtidos neste estudo assemelham-se aos encontrados por outros autores. Era esperado que os pacientes apresentassem um VPM maior que os valores de referência (< 9 fL), pois o grupo analisado - pacientes submetidos à cineangiogramia, angioplastia e/ou revascularização miocárdica - é composto por pacientes com doença coronariana ativa e, portanto, com aumento no consumo plaquetário e consequente formação de plaquetas com maior volume.

Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de VPM nos grupos com diferentes fatores de risco. Isso pode ser explicado pela concomitância de diversos fatores nos mesmos pacientes, ainda mais se tratando de portadores de DAC com importante comprometimento da função cardíaca, sendo que nenhum fator de risco pôde ser isolado. O uso de antiagregantes plaquetários também não interferiu nos valores de VPM.

Por se tratar de um exame facilmente realizado por qualquer laboratório, de baixo custo e sem contraindicações a nenhum tipo de paciente, o VPM tem se mostrado uma alternativa no acompanhamento dos pacientes com DAC. Pode ser realizado junto ao hemograma de rotina, não oferecendo incômodo adicional ao paciente. Esses valores, portanto, poderiam ser utilizados como marcadores da função plaquetária, ajudando a estabelecer diagnósticos e estadiamento das diferentes formas de DAC.

REFERÊNCIAS

1. Kierszenbaum AL. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
2. Lee GR. Wintrobe Hematologia clínica. 11ª ed. São Paulo: Manole; 2004.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patologia: bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
4. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J Clin Pathol. 2006; 59:146-9.
5. Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moriñigo Muñoz JL, Sanchez Fernandez PL, Arribas Jiménez A, Dominguez MD, Martín Luengo C. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 1998; 51:816-22.
6. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? Med Sci Monit. 2005; 11(8):CR387-92.
7. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. Eur Heart J. 1998; 19:80-4.
8. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br J Haematol. 2002; 117:399-404.
9. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro AM, Nicolau JC, Ramires JAF, D'Amico EA, Serrano Júnior CV. Ativação plaquetária

- em formas clínicas distintas da doença arterial coronariana (papel da P-selectina e de outros marcadores nas anginas estável e instável). *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87:446-50.
10. Armaganijan D. Ativação plaquetária nas formas distintas da doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87:401-2.
 11. Gladwin AM, Martin JF. The control of megakaryocyte ploidy and platelet production: biology and pathology. *Int J Cell Cloning.* 1990; 8:291-8.
 12. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci (London).* 1985; 68(4):419-25.
 13. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(2):284-90.
 14. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:672-9.
 15. Butkiewicz AM, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Radziwon P, Lipska A. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thromb Res.* 2006; 118(2):199-204.
 16. Zimmet J, Ravid K. Polyploidy: occurrence in nature, mechanisms, and significance for the megakaryocyteplatelet system. *Exp Hematol.* 2000; 28:3-16.
 17. Smith NM, Pathansali R, Bath PMW. Platelets and stroke. *Vasc Med.* 1999; 4:165-72.
 18. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983; 287:449-51.
 19. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke.* 2004; 35:1688-91.
 20. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:802-7.
 21. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin 3, interleukin 6, stem cell factor and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood.* 1993; 82:84-95.
 22. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67:968-77.
 23. Harris TB, Ballard-Barbasch R, Madans J, Makuc DM, Feldman JJ. Overweight, weight loss, and risk of coronary artery disease in older women: the NHANES epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1993; 137:1318-27.
 24. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [Internet]. Australia: WHO; 2000 [acesso em 07 fev. 2012]. Disponível em: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>
 25. Wendland AE, Farias MG, Manfroi WC. Volume plaquetário médio e doença cardiovascular. *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45(5):371-8.