

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO COMO PREDITOR DE
DESFECHOS CARDIOVASCULARES MAIORES E FLUXO
CORONARIANO FINAL EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO
DO MIOCÁRDIO SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO
CORONARIANA PERCUTÂNEA

ELIZA SCHUCK CASTANHO BRENNER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO COMO PREDITOR DE
DESFECHOS CARDIOVASCULARES MAIORES E FLUXO
CORONARIANO FINAL EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO
DO MIOCÁRDIO SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO
CORONARIANA PERCUTÂNEA

ELIZA SCHUCK CASTANHO BRENNER

Orientador: Dr. Marco Vugman Wainstein

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 06/08/2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Luis Beck da Silva Neto

Profa. Dra. Graziela Alliti

Prof. Dr. André Manica

Brenner, Eliza Schuck Castanho

Volume plaquetário médio como preditor de desfechos cardiovasculares maiores e fluxo coronariano final em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos à intervenção coronariana percutânea. / Eliza Schuck Castanho Brenner. Orientador: Marco Vugman Wainstein.

- Porto Alegre: UFRGS, 2014. 71F.

Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

DEDICATÓRIA

Ao meu filho, Gustavo, meu mais novo e intenso amor, responsável por me fazer a pessoa mais feliz do mundo.

Ao meu esposo, Thiago, por seu amor, carinho, companheirismo, dedicação e, sobretudo, por ser o pai do meu filho.

À minha mãe, Ilza, pelo exemplo de ética, força e coragem a serem seguidos.

A eterna e incondicional incentivadora dos meus sonhos, a pessoa que sempre está ao meu lado em todos os momentos.

À minha irmã e, também, grande amiga, Paula, pelo incentivo e disposição em ajudar nas diversas etapas desta dissertação.

Aos meus saudosos pai e vó, Guilherme e Anna, meu mais profundo agradecimento por seus ensinamentos, seus esforços para a realização do meu sonho, pelas lições de vida e pelo amor e orgulho que sempre manifestaram por mim.

AGRADECIMENTOS

Durante esta caminhada deparei-me com algumas barreiras que se não tivesse ao meu lado pessoas tão especiais certamente minha jornada tornar-se-ia mais difícil. Gostaria de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para tornar este momento possível.

Agradeço primeiramente à Deus, por permitir a realização dos meus sonhos e proporcionar uma vida cheia de amor e rodeada de pessoas tão especiais.

Aos meus pais, Guilherme (*in memoriam*) e Ilza, os grandes impulsionadores de toda esta trajetória educacional e por acreditarem na minha capacidade de realizá-la.

A minha irmã, Paula, pelo amor incondicional e apoio constante.

Ao meu marido, Thiago, pelo amor, muita paciência e motivação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marco Wugman Wainstein pelo apoio, confiança, compreensão, paciência e competência demonstrados durante a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, pela amizade, disponibilidade e incalculável contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Luis Carlos Bergoli, pelo tempo dedicado a esta pesquisa.

Aos meus familiares e amigos por terem me apoiado e ficarem ao meu lado nas horas que eu mais precisava.

À amiga, Marília, companheira desta longa jornada, com quem foi possível dividir todas as angústias e anseios desta caminhada.

Às amigas e colegas, Ingrid, Lutiane e Ariane, pelas constantes palavras de incentivo.

Aos meus sogros, João e Cristina, pela compreensão e pelas palavras carinhosas de incentivo.

Às enfermeiras e todos os funcionários do Serviço de Hemodinâmica-HCPA, pelo acolhimento, ajuda, carinho, e contribuição para que a coleta de dados fosse possível. Em especial ao Sílvio, técnico em radiologia, pela grande colaboração na coleta de dados do projeto.

A todos os meus colegas que trabalham no Centro de Tratamento Intensivo do HCPA, que de uma forma ou de outra, sempre me apoiaram e muito me auxiliaram no reajuste de minha jornada de trabalho.

... enfim, a todos que eu não tenha mencionado e que estiveram presentes nesta caminhada,

A vocês, o meu sincero MUITO OBRIGADA!

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sendo dividida em duas etapas:

1. Revisão da literatura;
2. Artigo original em português;
3. Artigo original em inglês.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português	9
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
I – REVISÃO DA LITERATURA	13
Introdução	14
1 Plaquetas	16
1.1 Estrutura plaquetária	16
1.2 Função plaquetária e aterosclerose	18
2 Volume plaquetário médio (VPM)	20
2.1 VPM e desfechos cardiovasculares	21
JUSTIFICATIVA	25
HIPÓTESE	26
OBJETIVOS	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
II – ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	36
Volume Plaquetário Médio como preditor de Desfechos Cardiovasculares Maiores e Fluxo Coronariano Final em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio submetidos à Intervenção Coronária Percutânea Primária.	
III – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	52
Mean Platelet Volume as a Predictor of Major Cardiovascular Outcomes and TIMI Flow in Patients with Acute Myocardial Infarction undergoing Percutaneous Coronary Intervention.	

LISTA DE ABREVIATURAS: Português

ADP	Difosfato de Adenosina
AE	Angina Estável
AI	Angina Instável
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CI	Cardiopatia Isquêmica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
ECAM	Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores
ECG	Eletrocardiograma
ET-1	Endotelina-1
HAS	Hipertensão Arterial
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMCST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento-ST
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido Nítrico
OR	Odds Ratio
SCASST	Síndrome Coronariana Aguda sem supradesnível do segmento-ST
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
VPM	Volume Plaquetário Médio

LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês

ADP	Adenosine Diphosphate
AMI	Acute Myocardial Infarction
ARI	Artery Related to Infarction
CBC	Cell Blood Count
ECG	Electrocardiography
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MI	Myocardial Infarction
MPV	Mean Platelet Volume
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PCIp	Primary Percutaneous Coronary Intervention
STEMI	ST-elevation Acute Myocardial Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

LISTA DE TABELAS

Artigo original em português

Tabela 1. Características clínicas	48
Tabela 2. Características angiográficas	49
Tabela 3. Análise multivariada de preditores de ECAM em 30 dias	50

Artigo original em inglês

Table 1. Clinical characteristics	68
Table 2. Angiographic characteristics	69
Table 3. Multivariate analysis of MACE predictors at 30 days	70

LISTA DE FIGURAS**Revisão da literatura**

Figura 1. Estrutura plaquetária	35
---------------------------------------	----

Artigo original em português

Figura 1. VPM e fluxo coronariano final	51
---	----

Artigo original em inglês

Figure 1. MPV and coronary final flow	70
---	----

I. REVISÃO DA LITERATURA

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como uma das maiores causas globais de morbimortalidade nos dias atuais [1]. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que as DCV levaram ao óbito quase 17 milhões de pessoas em 2011, sendo 80% dessas mortes em países de baixa e média renda. Destes, 7 milhões de pessoas morreram de cardiopatia isquêmica (CI) e 6,2 milhões de acidentes vasculares cerebrais (AVC) [2].

No Brasil, a doença cardiovascular aterosclerótica é responsável por 32% das mortes registradas, e as doenças isquêmicas do coração representam a segunda maior taxa, correspondendo a 48,5 por 100.000 habitantes/ano [3]. Por mais impressionante que esses números possam ser, eles representam uma melhoria em relação ao número que prevalecia várias décadas atrás. Esse declínio na mortalidade resultou basicamente de programas de prevenção, avanços diagnósticos e aumento do acesso às terapêuticas efetivas no manejo da doença arterial coronariana (DAC) [4,5]. Entretanto, com o aumento da longevidade, espera-se uma duplicação da população de indivíduos com mais de 65 anos de idade por volta de 2050, contribuindo para um aumento dramático da CI e das mortes a ela relacionadas, além da perda de anos de vida produtiva no mundo todo [6].

O desenvolvimento do trombo coronariano, subjacente ao processo aterosclerótico, é o principal evento fisiopatológico na instabilização da CI. Este processo está diretamente relacionado com a presença de fatores de risco cardiovascular já bem estabelecidos, como hipertensão arterial

sistêmica (HAS), tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, sedentarismo, história familiar e obesidade [7,8].

A apresentação clínica da DAC pode ser classificada basicamente como 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), que pode ser de dois tipos: infarto do miocárdio com supra de ST (IMCST) ou sem supra de ST (SCASST). Ambas apresentam evolução clínica rápida ou súbita para sintomas desencadeados aos mínimos esforços ou até mesmo em repouso. Nestes casos, frequentemente há ruptura da placa aterosclerótica e formação de trombo, levando à rápida obstrução ou oclusão da luz da artéria coronária [9].

A redução da perfusão miocárdica está independentemente associada com desfechos clínicos desfavoráveis e aumento da mortalidade hospitalar [10,11]. Portanto, pacientes com IMCST são classificados como de alto risco para complicações, tornando-se importante a estratificação de risco inicial de acordo com a probabilidade de os mesmos desenvolverem eventos no futuro [12].

Recuperar o miocárdio ameaçado após a oclusão coronária aguda é o objetivo terapêutico fundamental e, para isso, a Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) primária com implante de stent é amplamente realizada [13]. Apesar de ser a terapia de reperfusão preferencial, a ICP primária não garante o sucesso na restauração do fluxo sanguíneo epicárdico (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] classe 3) em uma proporção significativa de pacientes [14].

Nos últimos anos, foram desenvolvidos e validados escores de estratificação de risco provenientes de análises multivariadas. O mais utilizado e que têm demonstrado impacto na tomada de decisão clínica é o escore de risco TIMI para pacientes com e sem supradesnível do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) [15]. No entanto, a necessidade de cálculo para a predição de risco pode tornar o método pouco aplicável na prática clínica diária. Pesquisadores têm enfatizado a necessidade de se testar novos escores ou marcadores de risco na predição de eventos com validade clínica.

Atualmente, existem evidências de que o volume plaquetário médio (VPM), um marcador de reatividade plaquetária, pode contribuir para alteração do fluxo coronariano, da permeabilidade e perfusão miocárdica após ICP [16,17]. O VPM é uma ferramenta simples, extremamente barata e facilmente disponível em regime ambulatorial ou hospitalar, capaz de prever eventos futuros e auxiliar o médico na tomada de decisões [18,19].

1. Plaquetas

1.1 Estrutura plaquetária

As plaquetas são pequenos (1.5-3 μ m) fragmentos citoplasmáticos anucleados de forma discóide, presentes no sangue e produzidos a partir dos megacariócitos na medula óssea (Figura 1) [20,21]. Possuem função importante na hemostase e em outros aspectos da defesa do hospedeiro [22]. Cerca de 30% do total das plaquetas estão armazenadas no baço e sua liberação depende da estimulação adrenérgica. Sua permanência na

circulação dura uma média de 8-10 dias, quando são fagocitadas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado [17].

A contagem plaquetária em cada indivíduo é normalmente mantida dentro de uma faixa estreita ao longo da vida, enquanto que a média de contagem de plaquetas difere entre os indivíduos cerca de 3 vezes ($150-450 \cdot 10^9/L$). A produção de plaquetas pode aumentar até 10x em situações com alta demanda (p.ex.: perdas sanguíneas) [23]. Existe uma relação inversa entre a contagem de plaquetas e o volume plaquetário médio, resultando em uma massa constante de plaquetas circulantes [24].

Apesar de serem células anucleadas, as plaquetas apresentam uma estrutura complexa, em que se destacam vários componentes. Elas contêm a maioria das organelas citoplasmáticas das outras células, incluindo mitocôndrias, microtubulos, grânulos de glicogênio, ocasionais elementos do aparelho de Golgi e ribossomas, bem como sistemas enzimáticos para a respiração tanto aeróbica quanto anaeróbica. As organelas mais abundantes são os grânulos, que constituem cerca de 20% do volume das plaquetas e são de quatro tipos: os grânulos alfa, grânulos densos, lisossomas e microperoxissomas [30]. O conteúdo dos grânulos contribui para a propagação da ativação plaquetária, bem como outros processos tais como a coagulação, inflamação, angiogênese, aterosclerose, e cicatrização de feridas [25,26].

As duas classes principais de grânulos são: grânulos-alfa e grânulos densos. Os grânulos alfa são os mais abundantes, existindo cerca de 50-80 grânulos alfa por plaqueta, que variam em tamanho de 200-500 nm. Eles compreendem cerca de 10% do volume de plaquetas e contêm inúmeras

fatores de crescimento [22]. Parte desse conteúdo, tais como o fator de crescimento derivado das plaquetas, fator plaquetário 4 (quimiocina de ligação a heparina), e outras proteínas de coagulação (fibronectina, fator de von Willebrand), é sintetizado no megacariócito e transportado pelos grânulos alfa [27]. Ainda, os grânulos alfa expressam a molécula de adesão P-selectina [28]. Já os grânulos densos são fisicamente densos e contêm difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), cálcio (essencial na cascata de coagulação), histamina e serotonina [30].

Moléculas de adesão são expressas na membrana plasmática da plaqueta e são responsáveis por interações entre as plaquetas, pela adesão à matriz extracelular ou na ligação aos fatores de coagulação [30,58].

O citoesqueleto das plaquetas é bem desenvolvido. Na periferia celular há um feixe marginal de microtúbulos que se despolimerizam no início da agregação plaquetária. O citoplasma é rico em proteínas contráteis, actina e miosina, as quais estão envolvidas nas funções de retração do coágulo e na extrusão do conteúdo dos grânulos, como parte do mecanismo de degranulação [57].

1.2 Função plaquetária e aterosclerose

As plaquetas são consideradas como células multifuncionais especializadas na hemostasia e na atividade da resposta inflamatória, envolvidas na regulação do tonus vascular, no sistema imunológico, e na biologia tumoral [59]. Sob condições fisiológicas normais, as plaquetas circulam em estreita proximidade com o endotélio sem formação de contatos de adesão, devido às propriedades anti-adesivas das células endoteliais

quiescentes [29]. No entanto, após a lesão vascular, as plaquetas aderem rapidamente para os sítios de ruptura do endotélio para estabelecer um tampão hemostático que impede o excesso de perda de sangue. Este processo ocorre em 3 fases distintas: iniciação (adesão de plaquetas), extensão (ativação, adesão e agregação) e estabilização (estabilização do trombo) [49].

O primeiro passo para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica é a presença de disfunção no endotélio cujo primeiro e mais importante marcador é a redução na atividade do óxido nítrico (ON) [7,31]. A disfunção endotelial causa lesão no endotélio, altera sua homeostase e, conseqüentemente, afeta a permeabilidade, a vasoconstrição e a coagulação. O endotélio lesado libera radicais livres e substâncias vasoativas como a endotelina 1 (ET-1), peptídeo derivado das células endoteliais e cardiomiócitos, e o tromboxane plaquetário [32,33].

A interação de plaquetas, células endoteliais e leucócitos é importante para a iniciação e propagação de processos inflamatórios na parede arterial [34]. O papel central dos leucócitos, principalmente dos monócitos e linfócitos T, no desenvolvimento da doença aterosclerótica está bem estabelecido [8]. Durante o processo de adesão, as plaquetas tornam-se ativadas e aumentam o processo inflamatório através da liberação de um arsenal de potentes substâncias inflamatórias e mitogênicas no local, alterando as propriedades quimiotáticas, adesivas e proteolíticas das células endoteliais [35]. As plaquetas ativadas também secretam ou expõem proteínas de adesão, fatores de crescimento, quimocinas, proteína de ativação de neutrófilo epitelial, fatores semelhantes a citocinas e fatores de coagulação, acelerando

o recrutamento de células e, conseqüentemente, a atividade [27,36].

Lesões ateroscleróticas desenvolvem-se em pontos de ramificação arterial, que são tipicamente áreas de baixo cisalhamento e turbulência. Condições de baixo fluxo sanguíneo são determinantes na interação de plaquetas com o endotélio, promovendo efeito significativo sobre as propriedades adesivas das plaquetas e leucócitos, bem como sobre a morfologia e função das células endoteliais [7,37].

2. Volume Plaquetário Médio

Até há pouco tempo, os estudos envolvendo plaquetas limitavam-se à contagem de plaquetas e alterações morfológicas. Na década de 1980 surgiu a possibilidade da mensuração automática de vários parâmetros plaquetários. Entre eles, destaca-se o Volume Plaquetário Médio (VPM) por ser um marcador de função e atividade das plaquetas, capaz de melhorar a descrição de várias desordens plaquetárias [60]. O VPM é uma variável biológica rotineiramente disponível no ambiente hospitalar e ambulatorial, de fácil aferição, e com um custo relativamente baixo [21].

Plaquetas grandes possuem mais grânulos alfa e grânulos densos, são mais reativas e agregáveis, são enzimaticamente e metabolicamente mais ativas, e contêm mais material pró-trombótico do que as plaquetas menores [38]. Essas alterações ocorrem devido ao aumento de tromboxano A₂, à expressão de receptores da glicoproteína IIb-IIIa, à liberação de P-selectina e ao fator de crescimento derivado das plaquetas [39]. Um aumento

no tamanho das plaquetas diminui a eficácia da prostaciclina (PGI₂), substância vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetária [40].

A elevação do VPM é observada em pacientes com IAM, AVC, DAC estável, DM, HAS, hipercolesterolemia, tabagismo, e obesidade, e tem sido mostrado como um marcador preditivo de dano miocárdico em SCA e de futuros eventos coronários adversos em pacientes que sobreviveram ao IAM [21,41,42].

2.1 Volume plaquetário médio e desfechos cardiovasculares

O VPM e a contagem plaquetária variam entre os indivíduos saudáveis e aqueles com doença isquêmica. Estudos demonstram relação significativa entre a elevação do VPM e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Pacientes com DAC estável conhecida e valores de VPM elevados apresentam alto risco para desenvolver IAM e, portanto, podem se beneficiar de medidas preventivas. Volume plaquetário médio foi aferido em uma análise com 185 pacientes com angina estável (AE), e indivíduos com VPM dentro do quintil mais alto (>11.6fL) tiveram um risco significativamente maior de IAM em comparação com aqueles dentro do quintil mais baixo (OR = 2,6, IC 95% 1,3-5,1) [44].

Em um estudo comparativo realizado com 180 indivíduos (60 com angina estável, 60 com SCA, e 60 com dor no peito de origem não cardíaca), a contagem plaquetária foi menor no grupo com SCA ($201.28 \times 10^9/L$) quando comparado com o grupo de angina estável ($267.07 \times 10^9/L$) e o grupo da população normal ($256.65 \times 10^9/L$) ($p < 0.001$). Ainda, pacientes com SCA

tiveram maiores valores de VPM (10.97fL) comparado com o grupo estável (10.03fL) e o grupo normal (9.12fL) ($p < 0.001$) [43].

Gonçalves et al. [46] analisaram a utilidade do VPM como marcador prognóstico a longo prazo após ICP, eletiva ou de urgência, através de um estudo de coorte realizado com 1.432 pacientes consecutivos. Pacientes com VPM no tertil superior ($>9.1\text{fL}$) tiveram um aumento na frequência de eventos adversos maiores quando comparados com aqueles nos tertis médio (8.1 a 9.1fL) e baixo ($<8.1\text{fL}$) (9.0%, 4.5% e 3.5%, respectivamente; $p < 0.01$).

Volume plaquetário médio mostrou ser preditor precoce e independente de SCA em pacientes com dor torácica aguda ($< 4\text{h}$) atendidos em um serviço de emergência. Chu H, et al. [45] mediram VPM basal em 285 pacientes consecutivos. Quando comparado com o grupo sem SCA, o grupo com SCA apresentou valores de VPM significativamente mais altos ($10.8 \pm 0.86\text{fL}$ vs $9.8 \pm 0.76\text{fL}$, $p < 0.001$). Além disso, valores de VPM foram significativamente mais altos em pacientes com IAM quando comparado com pacientes com AI ($11.0 \pm 0.79\text{fL}$ vs $10.6 \pm 0.87\text{fL}$, $p = 0.027$).

Em um estudo recente, envolvendo 538 indivíduos, a medida de VPM na internação mostrou forte valor prognóstico na mortalidade de pacientes com IAM submetidos a ICP. A taxa de mortalidade em 26 meses foi significativamente mais alta em pacientes com VPM elevado ($\geq 11.7\text{fL}$) quando comparada com VPM baixo ($< 11.7\text{fL}$) (14.6% vs. 5.5%, $p = 0.0008$) [47]. Resultado semelhante foi encontrado em uma análise de 495 indivíduos submetidos a ICP pós IAM, na qual valores de VPM foram divididos em três grupos, de acordo com os valores de VPM na admissão. Após 6 meses,

mortalidade por todas as causas foi significativamente maior no grupo com VPM alto (>8.9fL) [48].

A relação entre VPM e o tamanho do infarto foi analisada em um estudo com 128 pacientes com IAM reperfundidos com sucesso. A medida de VPM foi realizada na admissão e um exame de ressonância magnética cardíaca foi realizado na primeira semana em todos os indivíduos. VPM elevado foi definido como maior que 9.5fL. Após o seguimento de 1 ano, pacientes com VPM elevado apresentaram maior área de infarto (porcentagem de necrose: 17,6% vs 12,5%, $p=0.021$) e mais presença de obstrução microvascular (44,4% vs 25,3%, $p=0.027$) [50].

Estudos descrevem forte relação entre VPM elevado e fenômeno no-reflow. Por definição, no-reflow é utilizado para descrever uma marcada redução do fluxo de sangue anterógrado (Fluxo TIMI ≤ 2) na presença de desobstrução do vaso e da ausência de dissecção, espasmo, ou microembolia distal [32,51,52]. A incidência do fenômeno pode chegar até 25% durante a ICP [53,54,55].

No estudo realizado por Celik et al. [17], valores de VPM na internação foram comparados com eventos adversos maiores em pacientes com IAM submetidos à ICP. Aqueles que apresentaram no-reflow tiveram valores de VPM significativamente maiores quando comparados com aqueles pacientes com reperfusão adequada ($10.9 \pm 0.9\text{fL}$ vs $10.1 \pm 0.8\text{fL}$, $p<0.001$). Ainda, a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores intra-hospitalares foi significativamente mais frequente entre os indivíduos com o fenômeno no-reflow (26% vs 8%, $p<0.001$), bem como trombose intra-stent (10% vs 4%,

p=0.019), IAM não fatal (10% vs 4%, p=0.036), e mortalidade intra-hospitalar (17% vs 4%, p=0.001).

Huczek et al. [56] avaliaram o valor prognóstico do VPM na reperfusão angiográfica e mortalidade em 6 meses em pacientes com IAM tratados com ICP primária. No-reflow foi significativamente mais frequente entre os pacientes com VPM alto (>10.3fL) do que entre aqueles com um VPM baixo (\leq 10.3fL; 21.2 vs 5.5%). Na análise de sobrevida, a taxa de mortalidade em 6 meses foi de 12,1% no grupo VPM alto contra 5,1% no grupo VPM baixo, sugerindo que VPM é um marcador independente de reperfusão miocárdica prejudicada e mortalidade em 6 meses entre os pacientes com IAM tratados com ICP primária.

JUSTIFICATIVA

As plaquetas desempenham um papel fundamental na aterotrombose e na fisiopatologia do infarto agudo miocárdio (IAM), contribuindo para a oclusão trombótica da artéria culpada pelo infarto. Existem evidências de que plaquetas de maior volume apresentam aumento do potencial pró-trombótico. O VPM é, portanto, um marcador de reatividade plaquetária. Diferentemente de todos os outros marcadores de reatividade ou ativação plaquetária, o VPM é calculado automaticamente pela maioria dos equipamentos de hemograma, juntamente com a contagem de plaquetas. Desta forma, a determinação do tamanho plaquetário através do VPM é simples, extremamente barata e facilmente disponível em regime ambulatorial ou hospitalar.

HIPÓTESE

O aumento do VPM basal é preditor de desfechos clínicos adversos maiores em pacientes portadores de IAM com supradesnível de ST tratados com angioplastia primária e implante de stent. Adicionalmente, o VPM aumentado pode estar associado à uma piora do fluxo coronariano epicárdico final pós-angioplastia primária nesse grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Demonstrar se o VPM é preditor de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias em pacientes com IMCST submetidos à ICP primária.

Objetivo secundário

Determinar a relação deste marcador com fluxo coronariano epicárdico ao final do procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics -- 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
2. The World Health Organization The top ten causes of death fact sheet. 2013. Acessado em 28 de dezembro de 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
3. Motta NAV, Fumian MM, Castro JP, Brito FCF. Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(5):390-99.
4. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-23.
5. Piva e Mattos LA, Berwangerr O, dos Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, et. Clinical outcomes at 30 days in Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardio*. 2013;100(1):6-13.
6. Abbas AK, Kumar V, Fausto N. *Patologia – Bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, il. 4 tiragem. Cap 12 – 601.
7. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Apr;31(4):386-93.
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
9. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischaemic heart

- disease. *Journal of American College of Cardiology*. Vol.60, no.24, 2012.
10. Ito H, Tomooka T, Sakai NYuH, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699–705.
 11. Frobert O, Lagerqvist B, Olicecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. (2013). Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 369 (17), 1587-97.
 12. Andrade JP. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(6 Supl. 2): e179-e264.
 13. Buja LM. Vascular responses to percutaneous coronary intervention with bare-metal stents and drug-eluting stents. A perspective based on insights from pathological and clinical studies. *JACC* 2011. Vol. 57, No. 11, 2011:1323-6.
 14. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nature* 2006 Vol.3, No.9.
 15. TIMI study group: The Thrombolysis in myocardial infarction (tmi) trial: phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932-6.
 16. Isik T, Ayhan E, Uyarel H, Ergelen M, Tanboga IH, Kurt M, et al. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J* 2012;19,4:355–362.
 17. Celik T, Kaya MG, Akpek M, Gunebakmaz O, Balta S, Sarli B, et al. Predictive Value of Admission Platelet Volume Indices for In-hospital Major Adverse Cardiovascular Events in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2013 Dec 3.
 18. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103(Suppl): 20A-26A.

19. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease- what does it mean? *Thromb Res* 2007;120:11-13.
20. Alexandru N, Popov D, Georgescu A. Platelet dysfunction in vascular pathologies and how can it be treated. *Thrombosis Research* 2012; 129:115-126.
21. Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Camisasca D, Moreira G, et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab* outubro 2006;42(5):321-332.
22. Blair P. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23(4):177-189.
23. Lance MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean Platelet Volume as a Diagnostic Marker for Cardiovascular Disease: Drawbacks of Preanalytical Conditions and Measuring Techniques. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:561.
24. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and countn normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289.
25. Smyth SS, Mcever RP, Weyrich AS, Morrel CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet function beyond hemostasis. *J Thromb and Haemo* 2009;7:1759-1766.
26. White JG. Platelet structure. Capítulo 7. P 119-144 – Michelson AD. *Platelets* 2013; 3a ed.
27. Greenberg SM, Kuter DJ, Rosemberg RD. In vitro stimulation of megakaryocyte maturation by megakaryocyte stimulatory factor. *J Biol Chem* 1987;262:3269.
28. Nathan Dg, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1993.

29. Salles II, Fevs HB, Iserbyt BF, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Inherited traits affecting platelet function. *Blood review* 2008;22:155-172.
30. Young B, Stevens A, Lowe JS. *Wheater Histologia Funcional*. Elsevier Brasil 2007;3a ed.;436p.
31. Hunt BJ. The endothelium in atherogenesis. *Lupus*. 2000;9(3):189-93.
32. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon. a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–39.
33. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105:656–62.
34. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in Atherothrombosis. *Hematology* 2011:51-61.
35. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115:3378-84.
36. Steinhubl SR. Platelets as Mediators of Inflammation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21:115–121.
37. Diodati JG, Dakak N, Gilligan Dm, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998;98(1):17.
38. Duygu H, Turkoglu C, Kirilmaz B, Turk U. Effect of mean platelet volume on postintervention coronary blood flow in patients with chronic stable angina pectoris. *J Invasive Cardiol* 2008;20(3):120-4.
39. 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: 148–56.
40. Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser FA, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005;11(8):CR387-392.

41. Kodiatté TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, Lakshmaiah V. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*. 2012;4(1):5-9.
42. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;35:1074–1078.
43. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol* 2009;62:830-833.
44. 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(2):399-404.
45. Chu H, Chen WL, Huang CC, Chang HS, Kuo HY, Gau CM, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emerg Med J* 2011;28:569-574.
46. Gonçalves SC, Labinaz M, Le May M, Glover C, Froeschi M, Marquis JF, et al. Usefulness of Mean Platelet Volume as a Biomarker for Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:204-209.
47. Rechciński T, Jasińska A, Foryś J, Krzemińska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013; 20,5:491–498.
48. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Gul M, Isiksacan N, Turen S, et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2013;68(3):307-14.

49. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74(4):597-607.
50. Frabegat-Andrés Ó, Cubillos A, Ferrando-Beltran M, Bochard-Vilanueva B, Esternel-Erill J, Fácila L, et al. Mean platelet volume is associated with infarct size and microvascular obstruction estimated by cardiac magnetic resonance in ST-segment elevation myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(4):424-7.
51. Feher A, Chen SY, Bagi Z, Arora V. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(1):38-51.
52. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, De Boer MJ, Van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1112.
53. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89:2514.
54. Morishima I, Stone T, Okumura K, Tsuboi H, kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1202.
55. Kirtane AJ, Sandhu P, Mehran R, McEntegart M, Cristea E, Brener SJ, et al. Association Between Intraprocedural Thrombotic Events and Adverse Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (a Harmonizing Outcomes With RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Substudy). *Am J Cardiol* 2014;113:36e43.
56. Huczek Z, Kochman J, Filipiak K, Horszyczaruk 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;46:284–290.
57. Jandrot-Perrus M, Nurden P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. From platelet functions to therapy. *La Revue de médecine interne* 31S (2010) S319–S323.
 58. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Euro Heart J* 2001;22(17):1561-71.
 59. Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res* 2013; 24;112(11):1506-19.
 60. Kakkar N, Garg G. Cytoplasmatic fragments of leukaemic cells masquerading as platelets in an automated haematology analyser. *J Clin Pathol* 2005;58(2):224.

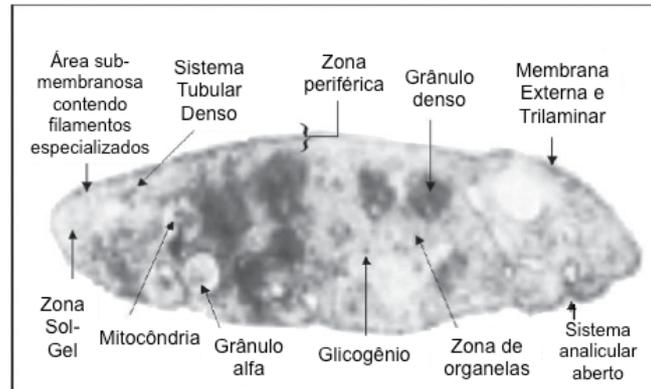


Figura 1. Estrutura plaquetária.

II. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**Volume Plaquetário Médio como preditor de Desfechos
Cardiovasculares Maiores e Fluxo Coronariano Final em pacientes
com Infarto Agudo do Miocárdio submetidos à Intervenção
Coronária Percutânea Primária.**

Introdução. As plaquetas desempenham um papel fundamental na aterotrombose e na fisiopatologia do infarto agudo miocárdio (IAM), contribuindo para a oclusão trombótica da artéria culpada pelo infarto. Existem evidências de que plaquetas de maior volume apresentam aumento do potencial pró-trombótico. O objetivo desse estudo foi avaliar se o volume plaquetário médio (VPM) pode prever desfechos cardiovasculares maiores em 30 dias e fluxo coronariano final após angioplastia do vaso culpado em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST) submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPp).

Métodos. Foram avaliados 169 pacientes em que VPM basal foi medido antes do procedimento. Foram realizadas análises angiográfica do fluxo TIMI após o procedimento e seguimento intra-hospitalar e em 30 dias para avaliar os eventos cardiovasculares maiores (morte, acidente vascular cerebral, IAM, trombose de stent, angina e insuficiência cardíaca classes 3 ou 4).

Resultados. VPM foi preditor independente de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias ($p=0,02$). Observou-se que pacientes com fluxo final TIMI 0 ou 1 demonstraram uma tendência a apresentar VPM maior em relação aqueles com fluxo final TIMI 2 ou 3 ($11,3\pm 0,9$ x $10,5\pm 1,3$; $p=0,06$).

Conclusão. O aumento do VPM é um preditor independente de desfechos cardiovasculares maiores em 30 dias em pacientes com IMCST submetidos à ICP primária. Estudos futuros poderão responder se nos pacientes com plaquetas maiores e mais ativas, terapia antitrombótica mais agressiva resulta em melhores desfechos angiográficos e /ou clínicos.

Descritores: Infarto do Miocárdio. Intervenção coronária percutânea. Volume Plaquetário Médio

Descriptors: Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Mean Platelet Volume.

Autores:

Luiz Carlos Corsetti Bergoli, Eliza Schuck Castanho, Sandro Cadaval Gonçalves, Rodrigo V. Wainstein, Gustavo Araujo, Diogo Piardi, Ana Krepsky, Marcio Mossmann, Marco V. Wainstein

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre , RS, Brasil

Correspondencia: Luiz Carlos Corsetti Bergoli. Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90003-035, Porto Alegre, RS – Brazil

Email: lcbergoli@gmail.com

INTRODUÇÃO

Plaquetas com volume maior são metabolicamente e enzimaticamente mais ativas, e o volume plaquetário médio (VPM) é a medida mais comumente usada para avaliar o tamanho das plaquetas. Plaquetas com volume maior contêm mais material pró-trombótico, incluindo tromboxano A₂ e B₂, P-selectina [1] e maior expressão dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) [1,2]. Tem também maior liberação de fator plaquetário 4 [3] e fator de crescimento derivado das plaquetas [4,5]. Plaquetas maiores são mais comumente reticuladas, e este é um fator independente de pior resposta à terapia antiplaquetária dupla [6]. Por fim, elas mostram maior agregabilidade em resposta ao ADP [7] e menor redução da agregação com uso de prostaciclina *in vitro* [8].

O VPM é, portanto, um marcador de reatividade plaquetária. Diferentemente de todos os outros marcadores de reatividade ou ativação plaquetária, o VPM é calculado automaticamente pela maioria dos equipamentos de hemograma, juntamente com a contagem de plaquetas. Desta forma, a determinação do tamanho plaquetário através do VPM é simples, extremamente barata e facilmente disponível em regime ambulatorial ou hospitalar [10].

Nosso estudo visa demonstrar se o VPM é preditor de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias em pacientes com IMCST submetidos à ICP primária. O objetivo secundário foi determinar a relação deste marcador com fluxo coronariano ao final do procedimento.

Métodos

Delineamento do estudo e desfechos

Estudo de coorte, prospectivo, com seguimento dos pacientes no período intra-hospitalar e em 30 dias após a realização da ICP primária.

O desfecho primário foi ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em 30 dias, que foi composto por morte, novo IAM, AVC, trombose de stent ou necessidade de nova revascularização não planejada. Aos 30 dias, além dos desfechos acima citados, também foram avaliados a presença de Insuficiência Cardíaca classes 3 ou 4 conforme classificação da New York Heart Association (NYHA) e angina classes 3 ou 4, conforme critérios da Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Os desfechos secundários avaliados foram taxa de óbitos no período intra-hospitalar e o fluxo final pós ICP conforme classificação TIMI (0 a 3).

O seguimento foi realizado durante internação hospitalar dos pacientes e aos 30 dias foi realizado através de consulta ambulatorial ou contato telefônico.

População e procedimentos

Foram incluídos pacientes com quadro de IMCST submetidos à ICP primária em uma unidade de Cardiologia Intervencionista de um hospital terciário. Os critérios utilizados para definição de IMCST foram: nova elevação do segmento ST no ponto J ≥ 2 mm em homens e $\geq 1,5$ mm em mulheres, em pelo menos duas derivações contíguas nas derivações V2-V3 e/ou ≥ 1 mm em outras duas derivações contíguas, conforme a mais recente definição universal de infarto do miocárdico [11].

Os pacientes foram pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) 300-500 mg, dose de ataque de 600 mg de Clopidogrel e heparina não fracionada endovenosa 70-100UI/Kg. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (GP

IIb/IIIa), a realização de trombectomia aspirativa e as estratégias de intervenção percutânea (pré-dilatação, implante de stent direto, pós-dilatação) foram realizadas de acordo com a opção do operador. O uso dos anticoagulantes foi cessado após término do procedimento (exceto em casos com indicação absoluta) e a dupla terapia antiplaquetária (AAS e GP IIb/IIIa) recomendada por 12 meses após o evento.

Foram excluídos da análise pacientes que receberam terapia trombolítica como estratégia de reperfusão inicial e foram encaminhados para nossa instituição para realizar cinecoronariografia e ICP de resgate ou mesmo como parte da estratégia farmacoinvasiva; assim como foram excluídos aqueles com IMCST com complicação mecânica e necessidade de cirurgia cardíaca de urgência. Indivíduos com supradesnivelamento do segmento ST e com coronárias livres de estenoses obstrutivas (por exemplo, Síndrome de Takotsubo, miocardites etc) não foram incluídos.

Foram coletados dados demográficos e características clínicas dos pacientes, incluindo fatores de risco, tempo desde o início dos sintomas até a chegada ao hospital, tempo porta balão, território miocárdico acometido pelo IAM, classificação de Killip na apresentação, necessidade de uso de marcapasso temporário ou balão intra-aórtico. Também foram descritas características do procedimento, como realização ou não de trombectomia aspirativa e uso ou não de inibidores da GPIIb/IIIa.

Análise laboratorial foi realizada através da coleta de sangue venoso em todos os pacientes no momento da internação ou pré-ICPp. Todas as amostras de sangue foram armazenadas em tubos específicos contendo dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). O método utilizado para

análise dos resultados foi a contagem de células sanguíneas (SYSMEX XE-500).

O VPM utilizado foi o basal, coletado na chegada do paciente na emergência, portanto, antes da ICP primária. Aqueles pacientes em que não foi realizada coleta de sangue prévia ao procedimento foram excluídos da nossa análise.

Análises angiográficas

Foram realizadas análises angiográficas com determinação dos fluxos TIMI inicial e final e avaliação da complexidade anatômica pelo escore angiográfico Syntax. Para o cálculo do escore Syntax, cada lesão coronariana com obstrução luminal superior a 50% em vasos ≥ 1.5 mm foi pontuada e, ao final, foram somadas todas as lesões, de acordo com as recomendações especificadas (www.syntaxscore.com). O escore foi calculado com base na angiografia inicial, antes de qualquer abordagem terapêutica, e levou em conta a patência da artéria culpada pelo IAM. Assim, na presença de fluxo inicial TIMI 0 ou 1, pontuou-se a lesão culpada como uma oclusão total com trombos. O estudo pioneiro que demonstrou que o escore Syntax foi capaz de prever morte e eventos cardiovasculares maiores em 1 ano no cenário da ICP primária, comparou o escore Syntax calculado após a passagem da corda guia (com o vaso aberto) com aquele calculado com o vaso culpado ainda não abordado e este apresentou melhor habilidade discriminatória de eventos [12].

Análise estatística

Todos os dados serão analisados através do programa SPSS versão 17.0. As variáveis contínuas serão descritas como média \pm desvio padrão ou

mediana e intervalo interquartil e comparadas por meio de teste t de student para variáveis independentes ou teste de Mann-Whitney, de acordo com sua distribuição. As variáveis categóricas serão apresentadas como percentuais e comparadas por meio do teste X^2 ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Após a análise univariada, foi realizada regressão logística múltipla a fim de determinar o grau de influência e independência dos fatores preditores de ECAM em 30 dias. Foram incluídas na regressão logística as variáveis com associação significativa na análise univariada e variáveis preditoras de desfechos em estudos prévios. Os resultados foram expressos em risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram considerados significativos valores de p bicaudal $< 0,05$.

Resultados

Pacientes e procedimentos

Durante o período do estudo, 215 pacientes foram incluídos no registro de ICP primária do nosso serviço e tiveram o seguimento clínico realizado. Do total, 169 pacientes apresentaram VPM calculado antes do procedimento e foram analisados no presente estudo. Após os resultados dos valores de VPM basais, a população em estudo foi dividida em tercís. A divisão em tercís foi a seguinte: primeiro tercil, VPM $< 10,2$ fL; segundo tercil, VPM entre 10,2 e 11,0fL; e terceiro tercil, VPM > 11 fL. De acordo com a divisão em tercís, o VPM elevado correspondeu aos valores superiores a 11fL. As características demográficas basais e clínicas foram semelhantes entre os grupos com VPM superior e inferior a 11fL, conforme demonstrado na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de $60,7 \pm 12,7$ anos e 66,3% eram do sexo masculino.

Observou-se uma taxa de *diabetes mellitus* de 15,4% e 60,9% dos pacientes eram hipertensos. Ainda, a história prévia ou atual de tabagismo esteve presente em 68% da população analisada. Houve predomínio de IAM de parede anterior, que ocorreu em 47,3%. Na Tabela 2, é possível observar as características angiográficas basais e relacionadas ao procedimento. O fluxo inicial TIMI 0 ou 1 foi observado em 78,1% dos casos. O escore Syntax médio foi de 15,4 e não diferiu entre os grupos com VPM elevado ou não ($14,6 \pm 8,2$ vs. $15,9 \pm 9,0$; $p=0,46$).

O número médio de stents utilizados por paciente foi de 1,2 e o volume médio de contraste utilizado foi de 208 ml. A via radial foi utilizada em 49,7% dos casos (47,3% VS. 54,2 %; $p=0,39$). A trombectomia aspirativa foi uma estratégia adotada em 65,7% dos pacientes com VPM menor que 1fL e 57,6% naqueles com VPM maior, não ocorrendo, no entanto, diferença estatisticamente significativa ($p=0,27$).

Desfechos clínicos

O seguimento intra-hospitalar e em 30 dias foi realizado nos 169 pacientes incluídos na análise. A Tabela 3 mostra que os preditores independentes de ECAM em 30 dias foram classificação de Killip na chegada e o VPM.

A taxa de ECAM aos 30 dias foi de 23,1%, sendo significativamente superior nos pacientes com VPM elevado (33,9% vs. 17,3%; $p=0,02$).

Quando analisado o desfecho secundário de óbito intra-hospitalar, observa-se uma incidência total de 11,2%. No grupo de pacientes com VPM maior que 11fL, a taxa de óbitos no período intra-hospitalar foi superior, porém sem significância estatística (15,3% vs. 9,1%; $p = 0,2$).

Em relação à análise do fluxo coronariano final, os pacientes com fluxo final TIMI 0 ou 1 apresentaram uma tendência a ter VPM médio superior em comparação com aqueles com fluxo final TIMI 2 ou 3 ($11,3 \pm 0,9\text{fL}$ vs. $10,5 \pm 1,3\text{fL}$; $p=0,06$).

Discussão

Os principais achados do nosso estudo são os seguintes: em pacientes submetidos à ICP primária para o tratamento de IMCST, o volume plaquetário médio avaliado na chegada do paciente ao hospital foi capaz de prever eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento. Ainda, embora sem significância estatística, a taxa de óbitos no período intra-hospitalar foi maior naqueles indivíduos com VPM elevado ($> 11\text{fL}$).

Houve também uma tendência de os pacientes com fluxo coronariano final maior apresentarem plaquetas com volume menor.

Podemos observar na Tabela 2 que o escore Syntax antes da ICP foi semelhante entre os pacientes independente do VPM, o que reforça achados anteriores que demonstraram ausência de associação entre o VPM com a extensão da doença arterial coronariana [13].

O aumento da reatividade plaquetária encontrada em plaquetas com volume maior tem demonstrado acarretar repercussão clínica em diferentes cenários da doença coronariana, tanto em curto como em longo prazo.

Estudo realizado por Gonçalves e cols. em uma população não selecionada de 1432 pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) demonstrou que o VPM medido antes do procedimento estava independentemente associado à incidência de morte ou IAM no

seguimento de um ano [14]. Nesse estudo, VPM elevado foi considerado como acima de 9,1fL. Outro estudo recente demonstrou que VPM elevado foi independentemente associado com infarto do miocárdio sem supra de ST, baixa fração de ejeção e gravidade da lesão culpada em pacientes com SCA sem supra ST [15]. Metanálise [16] que incluiu 24 estudos e mais de 6 mil indivíduos confirmou a hipótese de que o VPM elevado é um fator de risco para doença cardiovascular. Três achados desta metanálise merecem ser citados: Primeiro, foi observada uma significativa diferença entre VPM de indivíduos com e sem IAM, principalmente quando os pacientes com IAM foram comparados com aqueles com doença cardiovascular estável ou sem doença coronariana. Segundo, VPM elevado associou-se com maior mortalidade após IAM. Terceiro, entre pacientes submetidos à angioplastia coronariana, VPM foi significativamente maior entre aqueles que desenvolveram reestenose.

No cenário do IAM, foi demonstrado que o VPM medido 6 meses após o evento foi capaz de prever infarto recorrente e mortalidade em 2 anos [17]. Em 2005, Huczek et al demonstrou em 398 pacientes submetidos à ICP primária por IMCST que, o VPM aferido antes do procedimento, foi um forte e independente preditor para falha de reperfusão e mortalidade em 6 meses. Fenômeno de no-reflow foi observado em 21,2% vs 5,5% ($p=0,0001$), quando comparados pacientes com VPM maior e menor que 10,3fL, respectivamente [18]. Outro estudo demonstrou também no contexto de ICP primária que o VPM aumentado foi preditor tanto de fluxo coronariano basal como mortalidade em 30 dias. Interessante notar que quando foram divididos naqueles que utilizaram ou não inibidor da GPIIb/IIIa, apenas no grupo que

não o utilizou o VPM foi significativamente preditor independente [19]. Dois estudos publicados em 2014 demonstraram associação entre indivíduos não respondedores ao clopidogrel e VPM aumentado em pacientes com síndrome coronariana aguda [20,21], fortalecendo a hipótese da maior atividade e menor inibição plaquetária ser o mecanismo mediador dos piores desfechos cardiovasculares em indivíduos com VPM aumentado.

Embora cada vez mais esse índice se confirme um marcador de risco, um valor estabelecido como ponto de corte ainda está faltando. Considerando que o VPM é mais elevado em pacientes com IAM , é provável que os valores variem conforme o cenário clínico. Por fim, uma questão relevante é saber se uma terapia antitrombótica e antiagregante mais agressiva nos indivíduos com VPM elevado resulta em melhores desfechos cardíacos.

Conclusão

Em pacientes com IMCST submetidos à ICP primária, o volume plaquetário médio basal é um marcador simples, de fácil aferição e útil para predizer risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias.

Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta algumas limitações, além daquelas inerentes aos estudos observacionais, entre elas a inclusão de pacientes em um único centro de cardiologia intervencionista e a ausência de seguimento tardio.

Tabela 1. Características clínicas

Características	VPM \leq 11fL (n = 109)	VPM $>$ 11fL (n = 60)	Valor de p
Idade, anos	61,2 \pm 12,7	59,9 \pm 12,7	0,55
Sexo masculino, %	66,4	67,2	1,00
Classificação Killip $>$ 2, %	9,1	15,3	0,31
Hipertensão, %	60,6	62,7	0,87
Diabetes, %	12,8	20,7	0,19
Tabagismo, %	65,1	74,6	0,23
IAM prévio, %	6,4	8,5	0,75
AVC prévio, %	5,5	5,1	1,00
IC prévia, %	0,9	1,7	1,00
IMCST de parede anterior, %	42,7	55,9	0,11
ICP prévia, %	8,2	12,1	0,63
Creatinina prévia, mg/dL	1,00 (\pm 0,90)	1,05 (\pm 0,54)	0,68
DCE quantitativa, mL/min	86,2 (\pm 24,6)	80,8 (\pm 27,0)	0,20

VPM: Volume plaquetário médio; AVC: Acidente vascular cerebral; IC: Insuficiência cardíaca; IMCST: Infarto agudo do miocárdio com supra de ST; ICP: Intervenção coronariana percutânea; DCE: depuração de creatinina endógena; fL: fentolitro.

Tabela 2. Características angiográficas

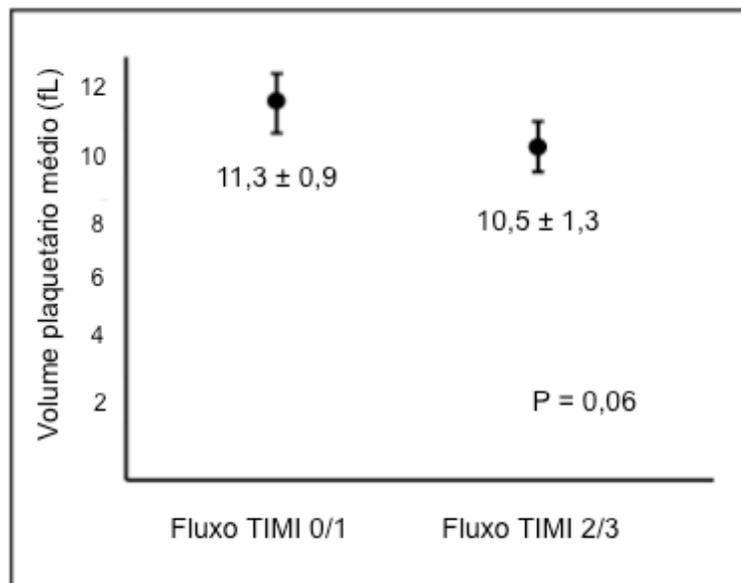
Características	VPM ≤ 11fL (n = 109)	VPM > 11fL (n = 60)	Valor de p
Escore Syntax	14,7 ± 8,2	15,9 ± 9,1	0,46
Comprimento do stent, mm	24,2 ± 13,1	26,0 ± 15,4	0,42
Número de stents	1,25 ± 0,7	1,25 ± 0,7	0,99
Volume de contraste, ml	201,4 ± 75,4	220,3 ± 106,9	0,20
Tempo porta-balão, min	70,5 ± 27,2	67,9 ± 22,5	0,60
TIMI pré-ICP 0 ou 1	75,5	83,1	0,25
Stent direto, %	31	34,5	0,65
Pós-dilatação, %	52,4	54,4	0,81
BIA, %	6,4	8,5	0,62
Trombectomia aspirativa, %	65,7	57,6	0,27
Acesso radial, %	47,3	54,2	0,39
Inibitor da Glicoproteína IIb/IIIa, %	56,1	61,4	0,51

Dados apresentados como (%) ou média ± DP; VPM: Volume plaquetário médio; BIA: balão intra-aórtico; fL: femtolitro.

Tabela 3. Análise multivariada de preditores de ECAM em 30 dias.

Características	RR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Classificação Killip > 2	1,80	1,09-2,98	0,02
VPM > 11fL	2,92	1,08-7,88	0,03
Diabetes	1,72	0,49-6,03	0,40
Sexo masculino	1,16	0,37-3,65	0,79
Acesso radial	0,98	0,35-2,75	0,96
Escore Syntax	1,01	0,95-1,08	0,68
Idade	1,02	0,98-1,07	0,36
Tempo porta-balão	0,98	0,98-1,02	0,94
Creatinina prévia	1,02	1,02-0,58	0,95

ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; RR: Risco relativo; IC: Intervalo de confiança; VPM: volume plaquetário médio.

Figura 1. VPM e fluxo coronariano final

III. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Mean Platelet Volume as a Predictor of Major Cardiovascular Outcomes
and TIMI Flow in Patients with Acute Myocardial Infarction undergoing
Percutaneous Coronary Intervention

Luiz Carlos Corsetti Bergoli, Eliza Schuck Castanho, Sandro Cadaval
Gonçalves, Rodrigo V. Wainstein, Gustavo Araujo, Diogo Piardi, Ana
Krepsky, Marcio Mossmann, Marco V. Wainstein

From the Graduate Program in Cardiology and the Department of Internal
Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS),
and Cardiology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Porto Alegre, Brazil.

Short title: Mean Platelet Volume and outcomes after Acute Myocardial
Infarction.

Keywords: platelets, mean platelet volume, acute myocardial infarction, TIMI
flow, percutaneous coronary intervention, coronary flow.

Corresponding Author:

Luiz Carlos Corsetti Bergoli.

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90003-035, Porto Alegre, RS – Brazil

e-mail: lcbergoli@gmail.com

Abstract

Background: Platelets play a key role in the pathophysiology of atherothrombosis and acute myocardial infarction (AMI), contributing to thrombotic occlusion of the infarct-related artery. There is evidence that a higher platelet volume have increased prothrombotic potential. The aim of this study was to evaluate whether the mean platelet volume (MPV) can predict coronary flow after primary percutaneous coronary intervention (PCI) of the culprit vessel and major adverse cardiovascular events (MACE) within 30 days in patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) undergoing PCI.

Methods: In total, 169 patients were evaluated at baseline and MPV was measured before the procedure. TIMI angiographic analyzes were performed at the end of the procedure. In-hospital and 30-day clinical follow-up was performed to assess cardiovascular events (death, stroke, myocardial infarction, stent thrombosis, angina class 3 or 4 and HF).

Results: MPV was an independent predictor of major adverse cardiovascular events at 30 days ($p = 0.02$). It was observed that patients with final blood flow TIMI 0 or 1 showed a tendency toward higher MPV compared with those with final TIMI flow 2 or 3 ($11.3 \pm 0.9\text{fL}$ vs $10.5 \pm 1.3\text{fL}$, $p = 0, 06$).

Conclusion: Increased MPV is an independent predictor of major cardiovascular events at 30 days in patients with STEMI undergoing primary PCI. Future studies may answer whether in patients with larger and more active platelets, more aggressive antithrombotic therapy results in better angiographic and/or clinical outcomes.

Introduction

Platelets with higher volume are metabolically and enzymatically more active, and the mean platelet volume (MPV) is the most common parameter used to assess the size of platelets. Platelets with higher volume contain more pro-thrombotic material, including thromboxane A₂ and B₂, P-selectin and increased expression of glycoprotein IIb / IIIa (GPIIb/IIIa) receptors [1,2]. They also have greater release of platelet factor 4 [3] and platelet-derived growth factor [4,5]. Large platelets are more commonly reticulate, which is an independent factor of poor response to dual antiplatelet therapy [6]. Finally, they show a greater aggregability in response to ADP [7] and a lower reduced aggregation with the use of prostacyclin in vitro [8].

Therefore, the MPV is a marker of platelet reactivity. Unlike all other markers of platelet activation and reactivity, the MPV is automatically calculated by most cell blood count (CBC) equipment, along with the platelet count. Thus, the determination of platelet size using the MPV is simple, extremely inexpensive and readily available in ambulatory or hospital scheme [9,10].

Our study aims to demonstrate if the MPV is a predictor of major cardiovascular events at 30 days in patients with STEMI undergoing primary PCI. The secondary objective was to determine the relationship of this marker with coronary TIMI flow after the procedure.

Methods

We performed a prospective cohort study that included 169 consecutive patients with STEMI undergoing primary PCI. Acute myocardial infarction was defined as ischemic symptoms, usually chest pain, with new elevation of ST-segments in two or more adjacent ECG leads. This must be greater than 2 mm (0.2 mV) for males and greater than 1.5 mm (0.15mV) in females if in leads V2 and V3 or greater than 1 mm (0.1 mV) if it is in other ECG leads [21]. Patients were excluded from the study if they received thrombolytic therapy as the initial reperfusion strategy and were referred to our institution to perform coronary angiography and rescue PCI. Other exclusion criteria were confirmed STEMI with mechanical complications and the need for urgency heart surgery; or if they had ST-segment elevation without obstructive coronary stenosis (eg.: Takotsubo syndrome, myocarditis, etc.). The institutional ethics committee approved the study protocol, and each participant provided written informed consent.

Demographics and clinical features of patients were collected, including risk factors, time from onset of symptoms to arrival at hospital, door balloon time, myocardial region affected by MI, Killip classification at presentation, need for a temporary pacemaker or intra-aortic balloon. Furthermore, the characteristics of the procedure were described, such as need to aspiration thrombectomy or the use of GPIIb/IIIa inhibitors.

Laboratory analysis: Peripheral venous blood was drawn in all patients upon hospital admission and before PCI. All samples were obtained in standardized dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes. The measurements were performed using automated cell blood counts (SYSMEX XE-500).

Coronary intervention: All patients received pretreatment with aspirin (300-500mg), clopidogrel loading dose (600mg). Intravenous unfractionated heparin (70-100UI/Kg) was administered before guidewire introduction. Promptly, patients were transported to the catheterization laboratory for performing coronary angiography. The use of inhibitors GPIIb/IIIa, aspiration thrombectomy and percutaneous interventions strategies (pre-dilatation, direct stent implantation and balloon post-dilation) were performed according to the operator discretion. The use of anticoagulants was stopped after the end of the procedure (except in cases of absolute indication) and therapy with dual anti-platelet aggregation was recommended for 12 months after the event.

The Syntax score was used to assess the coronary anatomy complexity. All subjects had their epicardial TIMI flow determined before the culprit vessel was assessed with the guidewire and at the end of the procedure. To calculate the Syntax score, each coronary lesion with more than 50% luminal obstruction in vessels ≥ 1.5 mm was scored and, at the end, all lesions were added, according to the specified recommendations (www.syntaxscore.com). The score was calculated based on the initial angiography, before any therapeutic approach, and evaluated the patency of the artery related to infarction (ARI). The presence of initial TIMI flow grade 0 or 1 was considered and pointed as total occlusion of the artery. A previous study showed that the Syntax score was predictive of major cardiovascular events at 1 year, in the setting of PCI. This compared the calculation of the Syntax score with open vessel to the not addressed culprit vessel, and the later showed better discriminatory ability of events [11].

Outcomes: The primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) at 30 days, which was a composite of death, new MI, stroke, stent thrombosis or need for unplanned revascularization. At 30 days, in addition to the MACE, the presence of heart failure class 3 or 4 according to the New York Heart Association (NYHA) and angina class 3 or 4, according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS) were also evaluated.

The secondary outcomes evaluated were in-hospital mortality and the final coronary epicardial TIMI flow after PCI according to the classification of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group (TIMI) [12]: grade 0 indicates complete blockage of ARI; grade 1 indicates that the contrast penetrates beyond the point of blockage, not completely opacifying the vessel; grade 2 indicates opacification throughout the vessel, but with delayed flow; grade 3, there is full IRA perfusion with normal flow. Patients were divided into two groups based on the values of MPV initially measured.

Statistical Analysis: All analyses were conducted using SPSS 17.0 for Windows statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. Comparison of independent variables between the groups was performed using the Student t test or Mann-Whitney test according to their distribution. Categorical variables were expressed as percentages and comparison between the groups was performed using the chi-square test or, when appropriate, Fisher's exact test. After univariate analysis, multiple logistic regression was performed to determine the degree of influence and independence of predictors of MACE at 30 days. Variables

with significant association in the univariate analysis and predictors of outcomes in previous studies were included in the logistic regression. The results were expressed as relative risk (RR) and confidence interval of 95% (CI). A 2-sided P value $<.05$ was considered significant.

Results

Patients and procedures

During the study period, 215 patients were included in the Primary PCI registry. Only 169 patients had their MPV available before the procedure and, therefore, were included in this study. After the determination of the baseline MPV values, the study population was divided into tertiles according to their MPV levels. The division by tertile was as follows: first tertile, MPV $<10,2$ fL; second tertile, MPV 10,2 to 11,0fL; and third tertile, MPV > 11 fL. The baseline demographics and clinical characteristics of the study population stratified into MPV tertiles are listed in Table 1, and no differences were found. The mean age of the patients was 60.7 ± 12.7 years and 66.3% were male. A trend was seen for patients with the highest VPM tertile to present with more hypertension, diabetes and Killip class >2 . The rate of DM was 15.4% and 60.9% of patients were hypertensive. The prior or current history of smoking was present in 68% of the population analyzed. Anterior wall AMI was prevalent among the groups, occurring in 47.3%.

Angiographic characteristics associated to the procedure, stratified into MPV tertiles, are listed in Table 2. The initial TIMI flow grade 0 or 1 was observed in 78.1% of cases. The average of the Syntax score was 15.4 and

did not differ between the groups with or without high MPV (14.6 ± 8.2 vs 15.9 ± 9.0 , $p = 0.46$).

The average number of stents used per patient was 1.2 and the average volume of contrast used was 208 ml. The radial approach was used in 49.7% of cases (47.3% vs 54.2% , $p=0.39$). Aspiration thrombectomy was a strategy adopted in 65.7% of patients with $VPM \leq 11\text{fL}$ and 57.6% in those with higher VPM, however, no significant difference were found ($p=0.27$).

Clinical outcomes

The in-hospital and 30-day follow-up was performed in the 169 patients included in the analysis. Table 3 shows that Killip classification on arrival and VPM were independent predictors of MACE at 30 days. The rate of MACE at 30 days was 23.1%, and significantly higher in patients with high MPV (33.9% vs 17.3% ; $p=0.021$). The mortality rate was higher in the highest MPV tertile compared to those with lower 2 tertiles, however, no significant difference were found ($15,3\%$ vs. $9,1\%$; $p=0,2$). In the analysis of final coronary flow, patients with final TIMI flow grade 0 or 1 had a tendency to have higher MPV compared to those with TIMI flow grade 2 or 3 ($11, 3 \pm 0.9$ vs. 10.5 ± 1.3 , $p=0.06$), showed in Figure 1.

Discussion

The results of the present study have demonstrated an independent association between elevated MPV and major cardiovascular events at 30 days in patients with STEMI undergoing primary PCI. Although not statistically significant, the rate of in-hospital deaths was higher in subjects with high MPV

(>11fL). There was also a trend for patients with higher final coronary flow to present lower mean platelet volume. We can observe in Table 2 that the Syntax score before PCI was similar among patients regardless of VPM, which reinforces previous findings that demonstrated no association between MPV with the extent of coronary artery disease [13]. Increased platelet reactivity found in platelets with higher volume, has demonstrated clinical repercussion in different scenarios of coronary disease, in both short and long term.

Golçalves et al enrolled 1432 patients undergoing to PCI. They have shown that high MPV, measured before the procedure, was independently associated with the incidence of death or MI at one year follow up [14]. In this study, elevated MPV was considered above 9.1fL. Another recent study demonstrated that elevated MPV was independently associated with AMI, mortality following myocardial infarction, and restenosis following coronary angioplasty [15].

A meta-analysis [16] that included 24 studies and more than 6000 individuals confirmed the hypothesis that high MPV is a risk factor for cardiovascular disease. Three findings of this meta-analysis deserve to be mentioned: First, a significant difference between VPM of individuals with and without AMI, especially when patients with AMI were compared with those with stable coronary disease or those without cardiovascular disease. Second, elevated MPV was associated with higher mortality after myocardial infarction. Third, among patients undergoing coronary angioplasty, MPV was significantly higher in those who developed restenosis. In the setting of AMI, it was demonstrated that the MPV measured 6 months after the event was able

to predict recurrent infarction and mortality at 2 years [17]. In 2005, Huczek et al enrolled 398 patients with STEMI undergoing primary PCI. They have shown that MPV, measured before the procedure, was a strong and independent predictor for failed reperfusion and mortality at 6 months. Compared to patients with MPV higher or lower than 10.3fL, no-reflow phenomenon was observed in 21.2% vs. 5.5% ($p=0.0001$), respectively [18].

In the context of primary PCI, another study showed that increased was MPV predictor of both baseline coronary flow and 30-day mortality. Interestingly, when they were divided into those who used or not GPIIb/IIIa inhibitor, only in the group that did not receive this medication, the MPV was a significant independent predictor [19]. Two studies published in 2014 demonstrated an association between individuals non-responders to clopidogrel and increased MPV, in patients with acute coronary syndrome [20,21], strengthening the hypothesis of increased activity and less platelet inhibition be the mediator mechanism of worse cardiovascular outcomes in individuals with increased MPV.

Although increasingly mean platelet volume elevated VPM is confirmed as an independent risk predictor, a value established as the cutoff point is still missing. Considering that the MPV is higher in patients with AMI, it is possible that the values vary depending on the clinical scenario. Another relevant question is whether a more aggressive antithrombotic and antiplatelet therapy is warranted in individuals with high MPV results to improve cardiac outcomes.

Conclusion

In patients with STEMI undergoing primary PCI, the mean platelet volume baseline is a simple marker, easy and useful measurement to predict increased risk of cardiovascular events in 30 days.

Study limitations

Our study has some limitations, beyond those inherent to observational studies, to mention the inclusion of patients in a single center of interventional cardiology and the absence of long term follow up.

References

1. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561–71.
2. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb–IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24(1):69-72.
3. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199–202.
4. Casscells W. Smooth muscle cell growth factors. *Prog Growth Factor Res* 1991; 3: 177–206.
5. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 1991;253:1129–32.
6. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743–9.
7. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume. *Am J Med* 1978;64:542–6.

8. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med* 1985;105:271–6.
9. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103(Suppl):20A-26A.
10. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease- what does it mean? *Thromb Res.* 2007;120:11-13.
11. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX Score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:66–75.
12. Güvenç TS, Hasdemir H, Erer HB, İlhan E, Özcan KS, 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.

13. Gonçalves SC, Labinaz M, Le May M, et al. Usefulness of Mean Platelet Volume as a Biomarker for Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:204–209.
14. Dogan A, Aksoy F, Icli A et al. Mean platelet volume is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary syndromes without ST elevation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2012;23:324–330.
15. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148–56.
16. Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011; 71: 613–619.
17. Huczek Z, Kochman J, Filipiak K 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;46:284–290.
18. Loureiro RE, Fernández JS, Rivas RM et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment

elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thrombosis Research* 2009;124:536–540.

19. Asher E, Fefer P, Shechter M. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2014;3:112(1).
20. Uzel H, Ozpelit E, Badak O. Diagnostic accuracy of mean platelet volume in prediction of clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(2):134-9.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–35.

Table 1. Clinical Characteristics

Characteristic	MPV \leq 11fL (n = 109)	MPV > 11fL (n = 60)	p-value
Age, years	61,2 \pm 12,7	59,9 \pm 12,7	0,55
Male sex, %	66,4	67,2	1,00
Killip class >2, %	9,1	15,3	0,31
Hypertension, %	60,6	62,7	0,87
Diabetes, %	12,8	20,7	0,19
Current smoking, %	65,1	74,6	0,23
Previous MI, %	6,4	8,5	0,75
Previous stroke, %	5,5	5,1	1,00
Previous HF, %	0,9	1,7	1,00
MI of the anterior wall, %	42,7	55,9	0,11
Previous PCI, %	8,2	12,1	0,63
Previous Creatinine, mg/dL	1,00 (\pm 0,90)	1,05 (\pm 0,54)	0,68
ECC quantitative, mL/min	86,2 (\pm 24,6)	80,8 (\pm 27,0)	0,20

Data presented as number (%) or mean \pm SD; MPV: Mean platelet volume; MI: Acute myocardial infarction; HF: Heart Failure; PCI: Percutaneous coronary intervention; ECC: endogenous creatinine clearance.

Table 2. Angiographic Characteristics

Characteristic	MPV \leq 11fL (n = 109)	MPV $>$ 11fL (n = 60)	p-value
Syntax score	14,7 \pm 8,2	15,9 \pm 9,1	0,46
Length of stent, mm	24,2 \pm 13,1	26,0 \pm 15,4	0,42
Number of stents	1,25 \pm 0,7	1,25 \pm 0,7	0,99
Contrast volume, ml	201,4 \pm 75,4	220,3 \pm 106,9	0,20
Door-to-balloon time, min	70,5 \pm 27,2	67,9 \pm 22,5	0,60
TIMI pre-PCI 0 ou 1	75,5	83,1	0,25
Stent direct,%	31	34,5	0,65
Postdilatation, %	52,4	54,4	0,81
IAB, %	6,4	8,5	0,62
Aspiration thrombectomy, %	65,7	57,6	0,27
Radial access, %	47,3	54,2	0,39
Inhibitor of Glycoprotein IIb/IIIa, %	56,1	61,4	0,51

Data presented as number (%) or mean \pm SD; MPV: Mean platelet volume; IAB: Intra-aortic balloon pumping.

Table 3. Multivariate analysis of MACE predictors at 30 days

Characteristic	RR	CI 95%	p-value
Killip class > 2	1,80	1,09-2,98	0,02
MPV > 11fL	2,92	1,08-7,88	0,03
Diabetes	1,72	0,49-6,03	0,40
Male sex	1,16	0,37-3,65	0,79
Radial access	0,98	0,35-2,75	0,96
Syntax score	1,01	0,95-1,08	0,68
Age	1,02	0,98-1,07	0,36
Door-to-balloon time	0,98	0,98-1,02	0,94
Previous Creatinine	1,02	1,02-0,58	0,95

RR: Relative risk; IC: Confidence Interval; MACE: major cardiovascular adverse events; MPV: Mean platelet volume.

Figure 1. MPV and coronary final flow

