



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



LAURA DE ANDRADE MAYRINK

**Avaliação do volume plaquetário médio em indivíduos com Diabetes
mellitus tipo 2 atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas
(LAPAC)**

Orientadora: Carmen Aparecida de Paula

Ouro Preto - MG

Setembro 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



LAURA DE ANDRADE MAYRINK

**Avaliação do volume plaquetário médio em indivíduos com Diabetes
mellitus tipo 2 atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas
(LAPAC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Carmen Aparecida de Paula

Ouro Preto – MG

Setembro 2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M474a Mayrink, Laura De Andrade .
Avaliação do volume plaquetário médio em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC). [manuscrito] / Laura De Andrade Mayrink. - 2021.
37 f.: il.: color., gráf.. + Quadro.

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Diabetes . 2. Sangue- Exame. 3. Plaquetas (Sangue). 4. Volume plaquetário médio. 5. Hemoglobina glicada. I. Paula, Carmen Aparecida de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Laura de Andrade Mayrink

Avaliação do volume plaquetário médio em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC)

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 02 de setembro de 2021

Membros da banca

Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula - Orientadora - Escola de Farmácia - UFOP

Profa. Dra. Simone Aparecida Resende - Escola de Farmácia - UFOP

Doutorando Thiago Magalhães Gouvea (UFOP) - Escola de Farmácia - UFOP

Carmen Aparecida de Paula, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 09/09/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Aparecida de Paula, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 09/09/2021, às 08:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0218863** e o código CRC **1F549F5F**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela oportunidade de estar cursando e concluindo este curso.

Aos meus pais, Luiz Alberto Alves Mayrink e Rosemary Andrade A Mayrink, e ao meu irmão Luiz Mayrink por estarem sempre ao meu lado me motivando e incentivando a continuar mesmo com todos os desafios da graduação.

Às minhas amadas Bem-queridas que me apoiaram e não me deixaram desistir nos momentos difíceis, sendo minha família ouro-pretana, e me lembrando sempre de que a vida nessa cidade vai além da universidade.

À minha orientadora Carmen Aparecida de Paula por toda ajuda desde a elaboração do projeto deste trabalho. Sou muito grata por todos os ensinamentos que me passou ao longo desses anos.

Ao professor Wendel Coura Vital pela colaboração e ajuda na parte estatística deste estudo.

Ao LAPAC e a todos os seus funcionários pela colaboração na coleta dos dados.

Aos meus colegas do curso de Farmácia pelo suporte durante a execução deste TCC.

À UFOP e à Escola de Farmácia pela estrutura e ensino proporcionado.

RESUMO

A Diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 é um importante problema de saúde pública mundial, e a principal forma de tratamento da doença é por meio do controle do quadro de hiperglicemia crônica que o paciente apresenta. Quando não controlado, esse aumento de glicose no sangue pode trazer inúmeros riscos para saúde do paciente e promover o desenvolvimento de complicações hemostáticas, colocando o paciente em grande risco de desenvolver eventos tromboembólicos. O volume plaquetário médio (MPV) é um marcador hematológico que nos dá uma visão em relação ao tamanho das plaquetas presentes na circulação sanguínea. Sabe-se que as plaquetas maiores são mais reativas e mais propensas à ativação e a formação de trombos. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar um estudo de caso-controle sobre variações quantitativas e morfológicas das plaquetas em pacientes diabéticos atendidos pelo LAPAC. Para isso, foram coletados os dados de 112 pacientes, sendo esses divididos em dois grupos: pacientes portadores de DM tipo 2, e pacientes não diabéticos (grupo controle). Os dados de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, número de plaquetas, MPV, idade, sexo e medicamentos utilizados foram coletados, tabelados e empregados durante a análise estatística empregando o software BioEstat *versão* 5.0. Foi observado após as análises que o número de plaquetas não foi diferente entre os grupos, independente do sexo, idade, uso de medicamentos, glicemia de jejum e hemoglobina glicada. O MPV se mostrou aumentado nos paciente cuja hemoglobina glicada ou glicemia de jejum estavam fora dos valores de referência. Pacientes com idade acima de 45 anos e com valores de hemoglobina glicada alterados também apresentaram um valor de MPV maior, assim como os pacientes diabéticos que não fazem uso de hipoglicemiantes orais. Já o sexo não se mostrou como um fator de influência nos valores do MPV. Diante desses resultados podemos dizer que o MPV está diretamente ligado ao controle da glicemia do paciente e que futuramente poderá ser usado como um marcador relevante no acompanhamento de possíveis complicações de pacientes com diabetes tipo 2.

Palavras chave: Diabetes *Mellitus* tipo 2, volume plaquetário médio, plaquetas, glicemia de jejum, hemoglobina glicada.

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* (DM) type 2 is an important public health problem worldwide, the main form of treatment for the disease is through the control of the chronic hyperglycemia condition presented by the patient. When uncontrolled, this increase in blood glucose can bring numerous risks to the patient's health and promote the development of hemostatic complications, putting the patient at high risk for developing thromboembolic episodes. The mean platelet volume (MPV) is a hematological marker that gives us insight into the size of platelets present in the bloodstream. It is known that larger platelets are more reactive and more prone to activating thrombus formation. Thus, the aim of this study was to carry out a case-control study on quantitative and morphological variations of platelets in diabetic patients treated by the LAPAC lab. For this, data were collected from 112 patients, who were divided into two groups: patients with type 2 DM, and non-diabetic patients (control group). Fasting blood glucose, glycated hemoglobin, number of platelets, MPV, age, sex and medications used were collected, tabulated and used during the statistical analysis using the BioEstat version 5.0 software. It was observed after the analyzes that the number of platelets was not different between the groups, regardless of sex, age, use of medications, fasting glucose and glycated hemoglobin. MPV was increased in patients whose glycated hemoglobin and fasting glucose were outside the reference values. Patients over 45 years of age and with altered glycated hemoglobin values also had a higher MPV value, as well as diabetic patients who do not use oral hypoglycemic agents. Sex was not shown to be an influencing factor in MPV values. Given these results, we can say that MPV is directly linked to the patient's blood glucose control and that in the future it may be used as a relevant marker in the monitoring of possible complications in patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 Diabetes *mellitus*, mean platelet volume, platelets, fasting glucose, glycated hemoglobin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatologia do Diabetes *mellitus* tipo 2. – Página 11

Figura 2. Mecanismos de ativação plaquetária na DM tipo 2. – Página 13

Figura 3. Elementos constituintes do *Box Plot*.. – Página 18

Figura 4. . Influência da hemoglobina glicada sobre o MPV e o número de plaquetas. –
Página 20

Figura 5. Influência da glicemia de jejum sobre o MPV e o número de plaquetas. –
Página 21

Figura 6. Relação do MPV e do número de plaquetas de pacientes diabéticos em função
da idade. – Página 22

Figura 7. MPV e número de plaquetas de pacientes diabéticos de acordo com o sexo. –
Página 23

Figura 8. Influência da faixa etária sobre o MPV em função da hemoglobina glicada. –
Página 24

Figura 9. MPV e número de plaquetas em função do uso de hipoglicemiantes orais. –
Página 25

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AGEs – Produtos finais de glicosilação avançada (Advanced Glycation End-products)

CEP – Comissão de tica em Pesquisa

DM – Diabetes *mellitus*

HbA1C – Hemoglobina glicada

IBGE – Instituto brasileiro de Geografia e Estatística

LAPAC – Laboratório Piloto de Análises Clínicas

MPV – Volume plaquetário médio (Mean Platelet Volume)

PAI-1 – Inibidor do ativador de Plasminognio tipo 1

PCR - Proteína C Reativa

PDW – Índice de largura e distribuição das plaquetas (Platelet Distribution Width)

RAGE – Receptor dos produtos finais de glicosilação avançada

UFOP – Universidade Federal de Ouro Preto

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	7
1.1	HIPERGLICEMIA E DIABETES MELLITUS.....	7
1.2	FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	9
1.3	ALTERAÇÕES PLAQUETÁRIAS NO PACIENTE DIABÉTICO.....	10
2.	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3.	METODOLOGIA.....	15
3.1	ÉTICA.....	15
3.2	COLETA DE DADOS.....	15
3.2.1	Critérios de inclusão e exclusão do grupo de pacientes diabéticos.....	15
3.2.2	Critérios de inclusão e exclusão do grupo de pacientes controle.....	16
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
4.	RESULTADOS.....	17
4.1	MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA HbA1C.....	17
4.2	MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM.....	18
4.3	MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA IDADE.....	19
4.4	MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DO SEXO.....	20
4.5	MPV EM FUNÇÃO DA HbA1C DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA.....	21
4.6	MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DO USO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS.....	22
5.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	24
6.	CONCLUSÃO.....	30
7.	REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que o Diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 é um problema de saúde pública mundial. Suas complicações microvasculares são causas significativas de morbidade e geralmente são detectadas de maneira tardia no curso da doença. Assim, o diagnóstico precoce da presença de uma dessas complicações hemostáticas ajudaria muito a reduzir a morbidade e os custos com a saúde dos pacientes diabéticos (PAULA; MOURA, 2010).

A literatura mostra que os valores do volume plaquetário médio (MPV) nos indivíduos com DM são maiores do que nos indivíduos saudáveis, sugerindo que nos diabéticos há uma produção de plaquetas maiores e mais ativas frente aos diferentes fatores de ativação plaquetária presentes nesses pacientes, o que pode favorecer o desenvolvimento de complicações tromboembólicas nesses indivíduos (SHRIVASTAVA et al., 2020). Assim, o uso do MPV como marcador da função plaquetária poderá auxiliar na estratificação do risco de episódios trombóticos nos pacientes com DM tipo 2.

1.1 HIPERGLICEMIA E DIABETES MELLITUS

A hiperglicemia, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, é uma condição caracterizada pelo aumento da concentração de glicose no sangue por diversos fatores. Esse aumento pode ser percebido pela manifestação de sintomas como o aumento da sede, da micção e da fome, além de fadiga e perda de peso. A hiperglicemia na maioria das vezes está diretamente ligada à Diabetes *mellitus* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

O termo Diabetes *mellitus* refere-se a um distúrbio metabólico caracterizado por uma hiperglicemia crônica, problemas no metabolismo de carboidratos, gorduras e até mesmo de algumas proteínas. Essas condições são decorrentes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, que a longo prazo pode desenvolver no paciente várias complicações seguidas de mau funcionamento de alguns órgãos, como por exemplo rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

O diabetes se mostra um importante problema de saúde pública mundial, estando na maioria das vezes relacionada a um alto custo do tratamento e complicações importantes que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos portadores desta doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2000).

Um levantamento feito pela Federação Internacional de Diabetes no ano de 2017, mostrou 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade, diagnosticada com diabetes mellitus. O estudo também mostrou que a tendência é ocorrer um aumento do número de casos, principalmente nos países em desenvolvimento, que concentram cerca de 79% dos casos de diabetes do mundo (BRASIL et al., 2021). Segundo dados do IBGE, no ano de 2013, a porcentagem de brasileiros com diagnóstico médico de diabetes era de 6,2%, dessa forma, o Brasil ocupava o quarto lugar no ranking mundial em número de casos da doença.

O diabetes é classificada em quatro diferentes grupos, sendo os mais importantes e de maior incidência os tipos 1 e 2. A diabetes tipo 1 é caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, levando a um processo de deficiência completa de insulina. É comumente causada por um processo auto-imune mas também pode ocorrer por motivo idiopático. Já a diabetes tipo 2, foco desse estudo, é caracterizada por diferentes tipos de deficiência e/ou resistência do organismo à insulina, e se apresenta como uma das formas mais comuns (90% dos casos). Acomete na maioria das vezes pacientes com sobrepeso ou obesos, podendo ser diagnosticada em qualquer idade porém o mais comum é a sua descoberta após os 40 anos (GROSS et al., 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

O diagnóstico da diabetes, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), é feita por meio da avaliação dos níveis da glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%, e glicemia ocasional ou Teste Oral de Tolerância a Glicose maior ou igual 200 mg/dL. O diagnóstico só deve ser confirmado após a repetição das dosagens feitas uma ou duas semanas depois do primeiro resultado. A diabetes tipo 2 não apresenta sintomas na maioria dos casos, sendo quase sempre diagnosticada com a realização de exames de rotina.

A Sociedade Brasileira de Diabetes propõe em suas diretrizes um tratamento multiprofissional da doença com profissionais de diversas áreas da saúde, que inclui não só estratégias farmacológicas, mas também estratégias educacionais e de automonitorização (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021). Segundo a Direção-geral da Saúde o medicamento de primeira escolha no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2 é a metformina numa dose máxima 3000mg/dia. O tratamento é sempre associado à terapia não medicamentosa, e em casos de intolerância a metformina ou

necessidade de terapia combinada, o tratamento deve ser feito com sulfonilureia, gliclazida, glimepirida ou glipizida. O tratamento com insulina deve ser feito apenas em casos de glicemia muito alta (300-350mg/dL) e por um período curto.

1.2 FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A principal característica fisiopatológica da diabetes é a resistência à insulina resultando em hiperglicemia. Influenciada por diversos fatores de risco como obesidade, hipertensão e dislipidemias, o primeiro local onde se manifesta essa resistência é o tecido muscular, devido a sua maior necessidade em metabolizar a glicose (MARCONDES, 2003). O quadro de diabetes não controlado por medicamentos pode desencadear no paciente complicações como doença coronariana, insuficiência renal e até mesmo acidente vascular cerebral (ROCHA, 2001).

O paciente com diabetes mellitus (DM) tipo 2 vai apresentar um distúrbio da homeostasia normal da glicose, desencadeando o quadro de hiperglicemia. Essa alteração é devido a resistência à ação da insulina, ou seja, a perda de sensibilidade dos tecidos à insulina, prejudicando a captação normal da glicose pelas células teciduais. Essa resistência à insulina acaba por ocasionar uma secreção irregular desse hormônio pelo pâncreas e desencadear um evento secundário de disfunção das células β -pancreáticas (LOPES et al., 2012). A Figura 1 ilustra esse quadro clínico.

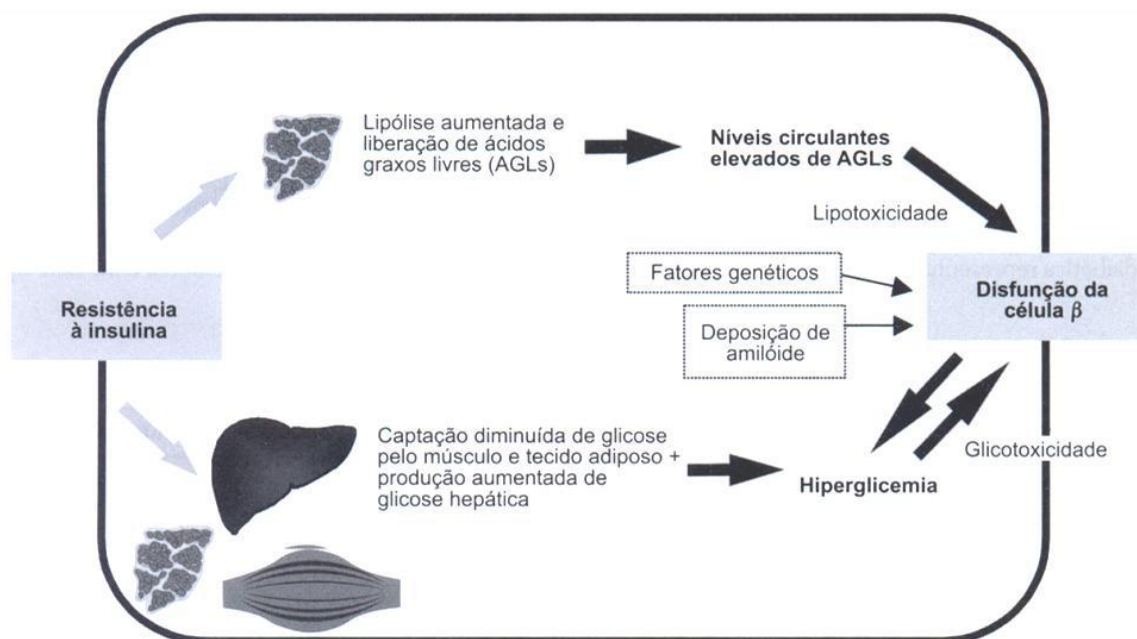


Figura 1. Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2. **Fonte:** Lopes et al., 2012

Esse quadro hiperglicêmico crônico ocasiona um aumento do stress oxidativo, desencadeando várias condições patológicas envolvidas nas diferentes complicações microvasculares (TUN et al., 2017). Este processo têm sido uma importante causa de comorbidade nos pacientes, fazendo com que a diabetes seja classificada como uma doença “pró-trombótica” devido ao aumento da reatividade plaquetária relacionada a ela (JINDAL et al., 2011).

Entre as complicações causadas pela DM tipo 2, a insuficiência renal também é um importante parâmetro a ser analisado no paciente, uma vez que os rins são responsáveis pela síntese da eritropoietina, um hormônio necessário e fundamental para produção de hemácias e hemoglobina. Assim, nas situações em que o paciente apresenta insuficiência renal haverá uma redução dos níveis de hemoglobina e por consequência anemia (SILVA, 2009). Em 2011 foi realizado um estudo que mostra uma relação direta entre anemia em pacientes com DM tipo 2 e um processo inflamatório desencadeado pela hiperglicemia, além de uma elevada taxa de hemossedimentação (DAHMER, MADRUGA, 2011).

1.3 ALTERAÇÕES PLAQUETÁRIAS NO PACIENTE DIABÉTICO

As plaquetas não apresentam núcleo, possuem um tamanho de 2 a 3 μm , vida média de seis a dez dias e quando não ativadas apresentam uma morfologia discoide. As plaquetas presentes no sangue desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostasia normal (KOTTKE-MARCHANT; CORCORAN, 2002). Diante de uma lesão vascular, as plaquetas são ativadas, sintetizam e secretam substâncias responsáveis pela formação dos trombos e que atuam na proteção e regeneração da parede vascular. Com o auxílio do Fator de von Willebrand e da glicoproteína Ib (GP1b), as plaquetas aderem ao tecido subendotelial, são ativadas, sintetizam e secretam mediadores necessários à formação do coágulo de plaquetas e de fibrina. A patogenia envolvida na diabetes está diretamente relacionada à formação dos trombos e à redução do potencial fibrinolítico das plaquetas, aumentando o risco de arteriosclerose (PAULA; MOURA, 2010; PITTENGER et al., 2001)

Os eventos trombóticos e cardiovasculares desencadeados nos pacientes diabéticos são responsáveis por grande parte dos óbitos observados nestes indivíduos. Em geral, esses pacientes apresentam alterações relacionadas ao processo da homeostasia que predis põem o paciente a um quadro de hipercoagulabilidade. Apesar do número de

plaquetas no paciente diabético, na maioria das vezes, não se mostrar alterado, pode ocorrer uma disfunção endotelial que se torna responsável pelo aumento da adesão e agregação plaquetária nesses indivíduos (PAULA; MOURA, 2010). Os estudos realizados por Kodiatte e colaboradores (2012) dizem que essas alterações vasculares decorrentes da hiperglicemia podem ser causadas por mecanismos fisiopatológicos desencadeados após a formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), distúrbios nas vias poli-ol e ativação da proteína quinase C.

Os AGEs são formados a partir de alterações clínicas comumente manifestadas por indivíduos diabéticos, como a hiperglicemia crônica e a produção de espécies reativas de oxigênio (stress oxidativo). O aumento na produção dos AGEs vai levar a ativação dos seus receptores (RAGE) que por sua vez, são responsáveis pela ativação e transcrição de genes que codificam citocinas e proteínas que irão alterar as células endoteliais, deixando as plaquetas mais trombogênicas (FERREIRO; GÓMEZ-HOSPITAL; ANGIOLILLO, 2010; FERRONI et al., 2004).

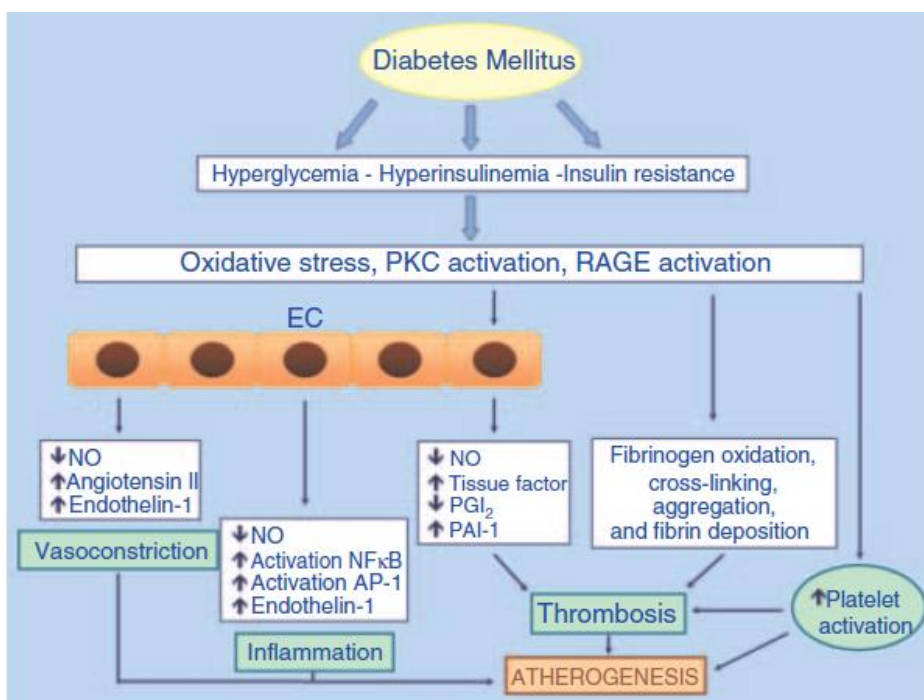


Figura 2. Mecanismos de ativação plaquetária na DM tipo2. O stress oxidativo, ativação da proteína quinase C e ativação dos receptores de AGEs, podem desencadear uma série de fatores responsáveis pelo aumento da ativação plaquetária em indivíduos diabéticos, e conseqüentemente do desenvolvimento de complicações como a trombose. **Fonte:** FERRONI et al., 2004

Levando em conta que a concentração de glicose dentro das plaquetas reflete a condição extracelular, a hiperglicemia crônica tem sido apontada com uma das

principais causas da hiperatividade das plaquetas nos pacientes diabéticos. Esse excesso de glicose no sangue é responsável pela glicação das proteínas de membrana das plaquetas, causando mudança na estrutura e conformação das proteínas que compõem a sua membrana. Isso resulta em uma maior expressão de glicoproteínas de membrana, a nível de megacariócito, como a P-selectina, Glicoproteínas IIb/IIIa, que são mediadoras da adesão e ativação plaquetária. Assim, a hiperglicemia crônica faz com que as plaquetas fiquem mais reativas e, quando associada a outros fatores, o paciente torna-se mais susceptível à formação de trombos (FERRONI et al., 2004).

Além disso, os pacientes diabéticos apresentam uma considerável alteração nos fatores da cascata da coagulação, como por exemplo o fator VIII, considerado um marcador de risco para o tromboembolismo, que se encontra elevado nesses pacientes. Assim como o fator VII que é agravado pela obesidade e presença de dislipidemias, condições bastantes comuns no DM tipo 2 (PAULA; MOURA, 2010).

A literatura descreve uma importante associação entre a hiperglicemia não controlada e um aumento do volume plaquetário médio (MPV) e isso pode estar associado a uma maior probabilidade de episódios tromboembólicos. Plaquetas maiores apresentam grânulos mais densos do que as plaquetas menores, e conseqüentemente são mais trombogênicas (ZUBERI; AKHTAR; AFSAR, 2008). Plaquetas que apresentam um tamanho entre 4 e 7 μm são denominadas macroplaquetas, e aquelas que apresentam um tamanho maior que 7 μm são chamadas de plaquetas gigantes. Essa avaliação do tamanho e morfologia das plaquetas é de difícil interpretação, tornando então o MPV uma importante ferramenta no diagnóstico de trombocitopenias e trombocitoses (FARIAS; DAL BÓ, 2010).

Estudos realizados por Akinsegun e colaboradores, assim como o estudo de Demirtunc e colaboradores, mostram uma relação direta da DM tipo 2 com o aumento do valor do MPV, assim como o aumento de tromboxano A2 que leva a uma maior ativação e agregação plaquetária. Apesar de não ser relacionado diretamente à hiperglicemia, já foi demonstrado em trabalhos anteriores que o MPV está elevado em indivíduos que possuem a hemoglobina glicada maior ou igual a 7%, principalmente naqueles pacientes com a glicemia descontrolada (AKINSEGUN et al., 2014; DEMIRTUNC et al., 2009).

Além do MPV, existe outro marcador denominado largura de distribuição das plaquetas (do inglês platelet distribution width, PDW), parâmetro que avalia a

heterogeneidade das plaquetas devido ao envelhecimento, ou uma displasia durante o processo de maturação dos megacariócitos e também pode ser usado como um marcador auxiliar da função plaquetária. Um estudo anterior mostrou que o PDW foi maior nos pacientes diabéticos quando comparados aos pacientes não diabéticos. Assim, este índice associado ao PDW pode ser um importante indicativo de complicações microvasculares nos pacientes com diabetes tipo 2 (JINDAL et al., 2011).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo de caso-controle sobre variações quantitativas e morfológicas das plaquetas em pacientes diabéticos atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e correlacionar o número de plaquetas e o volume plaquetário médio nos pacientes diabéticos tipo 2 com o valor da glicemia de jejum;
- Avaliar e correlacionar o número de plaquetas e o volume plaquetário médio nos pacientes diabéticos tipo 2 com o valor da hemoglobina glicada;
- Avaliar e correlacionar o número de plaquetas e o volume plaquetário médio nos pacientes diabéticos tipo 2 com a idade;
- Avaliar e correlacionar o número de plaquetas e o volume plaquetário médio nos pacientes diabéticos tipo 2 com o sexo;
- Comparar os resultados das análises realizadas nos pacientes diabéticos tipo 2 com pacientes saudáveis atendidos pelo LAPAC.

3. METODOLOGIA

3.1 ÉTICA

O estudo em questão foi submetido ao comitê de ética (CEUA) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e aprovado sob o número de protocolo 82376517.1.0000.5150 em novembro de 2017.

3.2 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) da Escola de Farmácia da UFOP, em exames previamente realizados, respeitando a identidade de cada paciente. A coleta de dados foi feita no período de agosto à novembro de 2019, e foram utilizados dados dos hemogramas e as dosagens da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1C), conforme o protocolo adotado pelo laboratório.

Foi feito um estudo de caso-controle com 112 pacientes adultos, sem discriminação de idade e sexo, divididos em dois grupos, sendo o grupo controle (50 pacientes) e o grupo de diabéticos (62 pacientes). Os dados de sexo, idade, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, número de plaquetas e volume plaquetário médio (MPV) foram coletados a partir dos resultados do hemograma e das dosagens bioquímicas, respeitando os critérios de inclusão e exclusão de cada grupo.

Os parâmetros que foram escolhidos para correlacionar os dados de MPV e número de plaquetas (glicemia de jejum, HbA1C, sexo, idade, uso de medicamento) estão diretamente ligados ao controle do diabetes, ou então consistem em fatores de risco para doença de acordo com informações trazidas na introdução deste trabalho.

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão do grupo de pacientes diabéticos

Foram incluídos no grupo de pacientes diabéticos, os portadores de DM tipo 2, com glicemia de jejum (>126 mg/dl) ou hemoglobina glicada (>6,5%) alteradas, assim como aqueles pacientes diabéticos com a glicemia controlada, ou seja com valores de glicemia de jejum acima de 100 mg/dl e hemoglobina glicada acima de 5,4%. Os pacientes poderiam estar em tratamento ou não com hipoglicemiantes, então dentro ou fora da meta terapêutica. Foram excluídos desse grupo pacientes diabéticos tipo 1, ou que fazem uso de insulina, anticoagulantes e/ou medicamentos anti-hipertensivos.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão do grupo de pacientes controle

No grupo controle foram analisados os pacientes não diabéticos, ou seja, com glicemia de jejum (<100 mg/dl) e hemoglobina glicada ($<5,4\%$) dentro dos valores de referência, e que não fazem uso de quaisquer medicamentos para tratamento de doenças crônicas. Foram excluídos desse grupo pacientes hiperglicêmicos, diabéticos tipo 1, hipertensos, e que faziam uso de anticoagulantes.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram trabalhados por meio de uma abordagem estatística que consistiu em elaborar gráficos do tipo *Box Plot* (gráfico de box, representado na Figura 3). Este tipo de gráfico permite a obtenção e a representação dos valores mínimos, das medianas e dos valores máximos por meio de um retângulo constituído com os quartis Q1 (o qual representa 25% da distribuição dos dados), Q2 ou mediana (o qual representa 50% da distribuição dos dados) e Q3 (o qual representa 75% da distribuição dos dados), além dos valores *outliers*. Para a obtenção dos gráficos *Box Plot* e seus respectivos valores de Q1, Q2, Q3, valor máximo, mínimo e *outlier*, foi utilizado o *software BioEstat* versão 5.0. Para comparar os valores do volume plaquetário médio (MPV) ou do número de plaquetas entre os grupos de pacientes diabéticos e não diabéticos de acordo com a idade, uso de hipoglicemiante oral, sexo, glicemia de jejum e hemoglobina glicada foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Dunn para as comparações múltiplas, sendo estes testes utilizados em análises não paramétricas, no qual as amostras são independentes e de tamanhos iguais ou diferentes. Em todos os testes foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

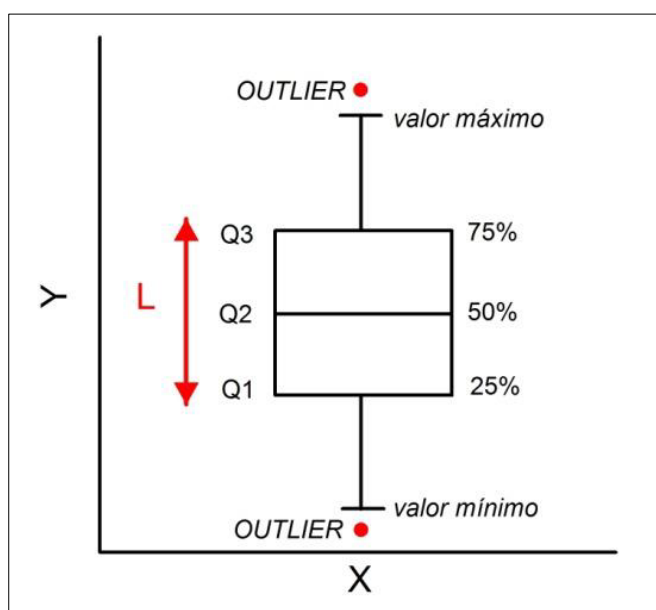


Figura 3. Elementos constituintes do *Box Plot*: Q1, Q2 (mediana), Q3, valor mínimo, valor máximo e *outlier*

4. RESULTADOS

Este estudo contou com 112 participantes, sendo 31 homens e 81 mulheres. A proporção homem: mulher em diabéticos e não diabéticos foi de 20:42 e 11:39 respectivamente (Quadro 1). De acordo com a idade, houve mais participantes não diabéticos com idade menor ou igual a 45 anos. Para o grupo de pacientes diabéticos, o número de pacientes com idade acima de 45 anos foi maior (Quadro 1).

Quadro 1. Dados dos pacientes abordados nesse estudo, separados pelo sexo, idade, e valor de HbA1C.

Grupo	Frequência	Masculino	Feminino	< ou = 45 anos	> 45 anos
Não diabéticos	50	11	39	33	17
Diabéticos com HbA1c < 6,5%	42	14	28	9	33
Diabéticos com HbA1c ≥ 6,5%	20	6	14	6	14
Total	112	31	81		

4.1 MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA HbA1C

Os gráficos Box-Plot resultantes da avaliação do volume plaquetário médio e do número de plaquetas em função da hemoglobina glicada estão apresentados na Figura 4. A Figura 4A mostra a relação entre o volume plaquetário médio do grupo controle quando comparado aos valores deste parâmetro avaliado nos pacientes diabéticos que possuem hemoglobina glicada (HbA1C) menor que 6,5%, e naqueles que possuem (HbA1C) maior ou igual a 6,5%. Levando em conta que o valor de (*p*) foi menor do que 0,05 podemos afirmar que houve uma diferença estatística significativa entre os grupos, e que o aumento da hemoglobina glicada proporcionou um aumento dos valores de MPV, quando comparados aos pacientes do grupo controle. Essa diferença pode ser observada também quando observamos apenas entre os pacientes diabéticos, pois os que possuem uma taxa de hemoglobina glicada dentro dos valores de referência mostraram valores de MPV menores e mais próximos dos valores do grupo controle do que aqueles que têm a hemoglobina glicada aumentada.

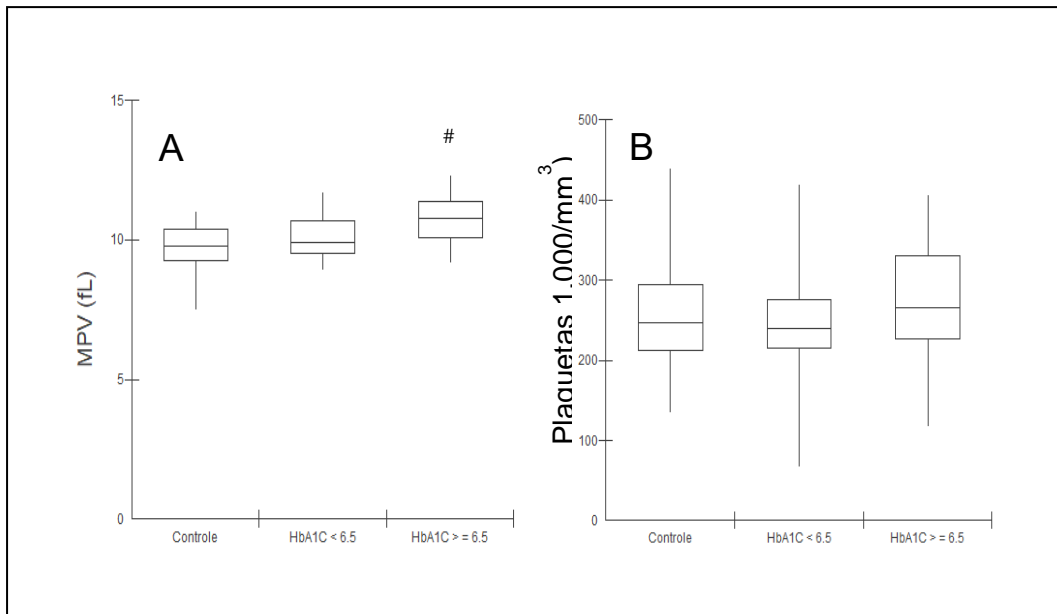


Figura 4. Influência da hemoglobina glicada sobre o MPV e o número de plaquetas. A: Influência da hemoglobina glicada sobre o MPV – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valores de (*p*) igual a 0,0005; B: Influência da hemoglobina glicada sobre o número de plaquetas – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,3657.

Em relação à Figura 4B, o gráfico nos mostra a relação entre o número de plaquetas e os valores de HbA1C. Nesta figura se observa que ao comparar o número de plaquetas entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de pacientes diabéticos que possuem o valor de hemoglobina glicada menor que 6,5%, e maior ou igual a 6,5% não houve diferença estatística significativa.

4.2 MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM

Na Figura 5A temos o gráfico representando a relação entre o volume plaquetário médio e a glicemia de jejum maior ou menor que 126 mg/dL dos pacientes diabéticos comparando-os com o grupo controle não diabético. Podemos observar que os pacientes diabéticos que apresentaram uma glicemia de jejum aumentada (>126 mg/dL) mostraram um valor de MPV maior quando comparados aos pacientes do grupo controle, enquanto os pacientes diabéticos que apresentam a glicemia de jejum dentro dos valores de referência não tiveram uma diferença estatística significativa em relação ao valor do MPV quando comparados aos pacientes não diabéticos.

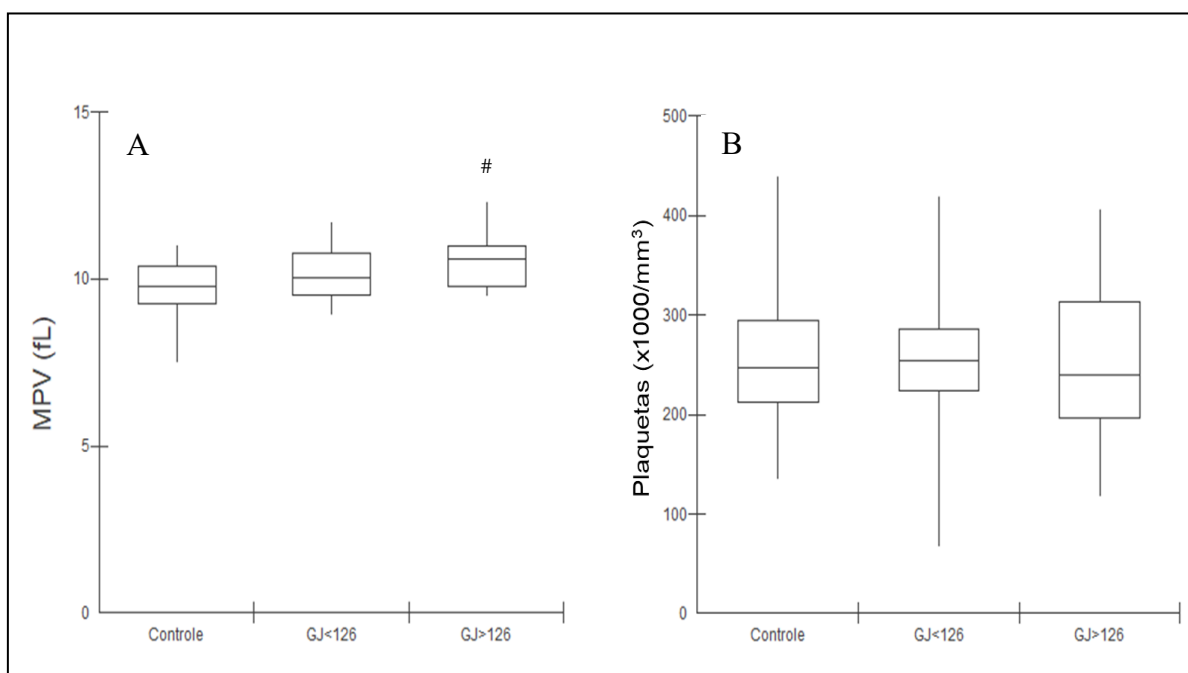


Figura 5. Influência da glicemia de jejum sobre o MPV e o número de plaquetas, A: Influência da glicemia de jejum sobre o MPV– Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (p) igual a 0,0019. **B: Influência da glicemia de jejum sobre o número de plaquetas** – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (p) igual a 0,9517

Em relação à figura 5B, que mostra o número de plaquetas em função dos valores de glicemia de jejum aumentados ou não, temos que, tanto os pacientes diabéticos com a glicemia de jejum maior de 126mg/dL quanto àqueles que possuem esse valor menor que 126mg/dL, não mostraram uma diferença estatística quando comparados ao grupo controle não diabético.

4.3 MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DA IDADE

Ao correlacionar o MPV e número de plaquetas de acordo com a faixa etária dos pacientes saudáveis e diabéticos (Figura 6A) é possível observar que tanto os pacientes diabéticos com idade maior ou igual a 45 anos quanto os com idade inferior a 45 anos apresentaram um MPV maior do que os pacientes do grupo controle não diabético. Esse resultado nos mostra que estatisticamente a idade não interferiu no valor do MPV.

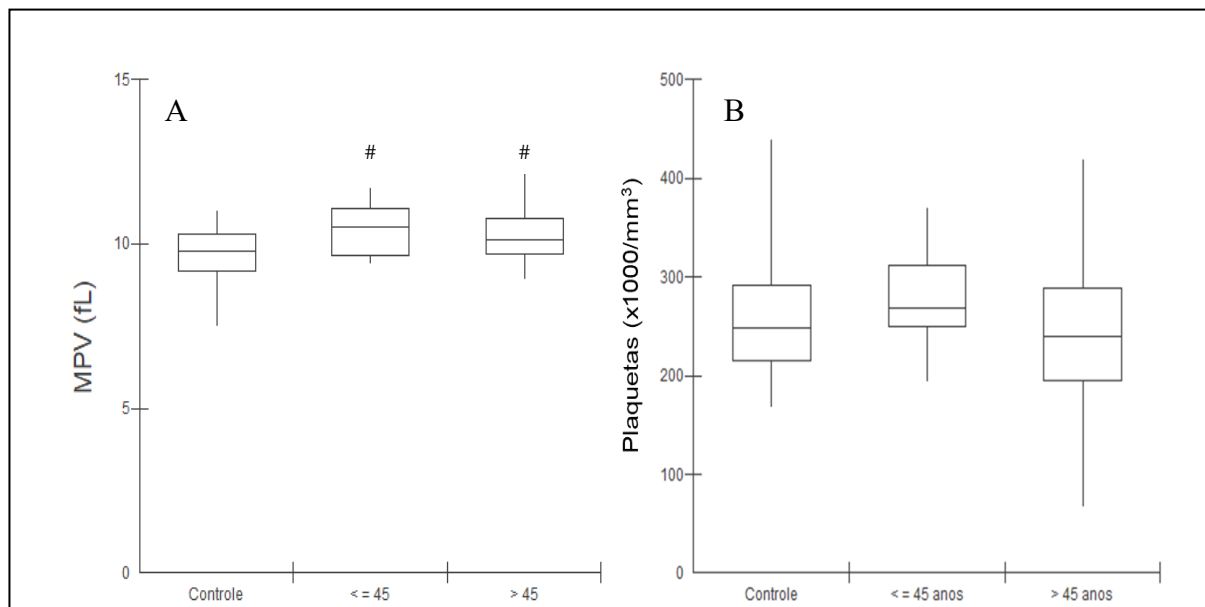


Figura 6. Relação do MPV e do número de plaquetas de pacientes diabéticos em função da idade. A: Relação do MPV em função da idade– Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,0070. **B: Relação número de plaquetas em função da idade** - Teste de Kruskal Wallis com 2 graus e liberdade, valor de (*p*) igual a 0,1347.

Por outro lado, a condição clínica e a idade do paciente não influenciaram o número de plaquetas na circulação sanguínea (Figura 6B).

4.4 MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DO SEXO

Na Figura 7A, temos o gráfico de MPV em função do sexo, levando em conta o valor de (*p*) menor que 0,05 podemos afirmar que o grupo de pacientes diabéticos independente do sexo apresentou um valor de MPV maior do que o grupo controle não diabético, dessa forma, podemos dizer que nesse estudo assim como a idade, o sexo não

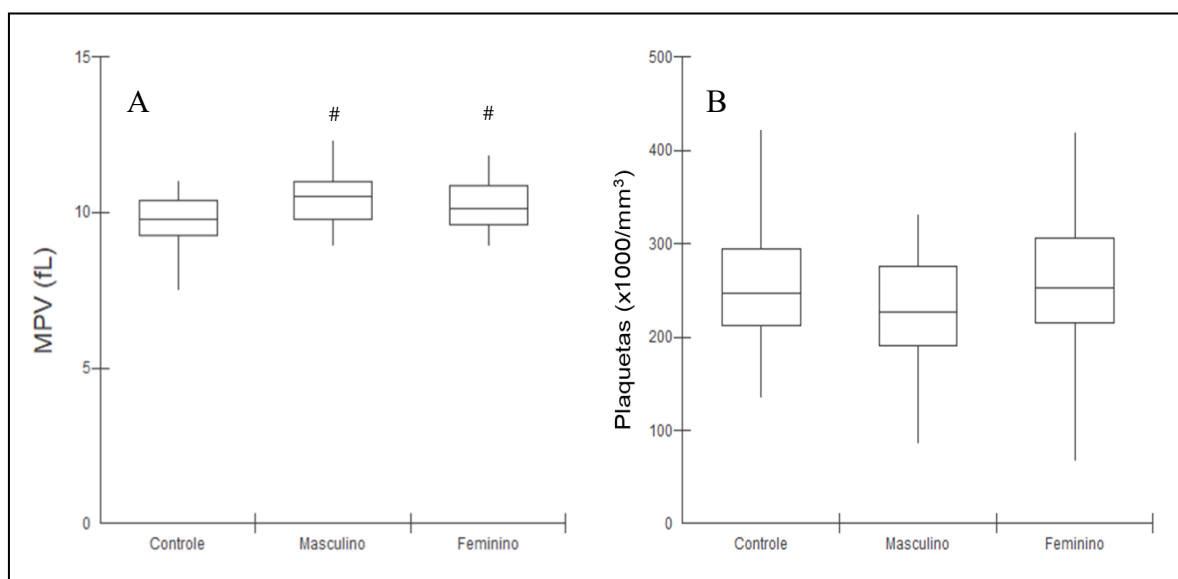


Figura 7. MPV e número de plaquetas de pacientes diabéticos de acordo com o sexo, A: MPV dos pacientes diabéticos de acordo com o sexo – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,0069. **B: Número de plaquetas dos pacientes diabéticos conforme o sexo** – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,4390

influenciou no valor do volume plaquetário médio, pois o que foi responsável pela diferença entre os grupos foi a Diabetes em si.

Ao levar em consideração o número de plaquetas, a figura 7B nos permite dizer que não houve diferenças estatísticas significativas quando foi comparado o número de plaquetas dos pacientes diabéticos com os do grupo controle em função do sexo.

4.5 MPV EM FUNÇÃO DA HbA1C DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

Ao comparar os valores de MPV em função da hemoglobina em pacientes com idade igual ou acima de 45 anos é possível afirmar que os pacientes com hemoglobina glicada acima de 6,5% mostraram um MPV maior do que os que possuem esse parâmetro dentro do valor de referência, como também do que grupo controle (Figura 8A).

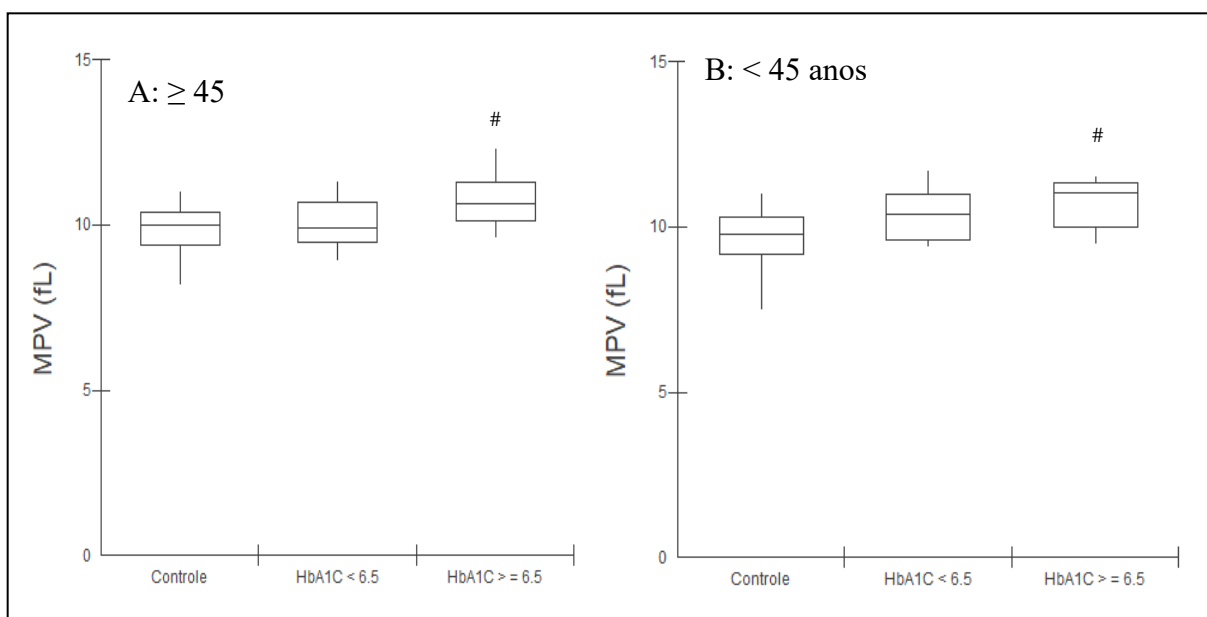


Figura 8. Influência da faixa etária sobre o MPV em função da hemoglobina glicada. A: Pacientes com idade maior ou igual a 45 anos – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,0148, B: Pacientes com idade abaixo de 45 anos – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (*p*) igual a 0,0348.

A Figura 8B mostra o resultado da avaliação do MPV em função da hemoglobina glicada nos pacientes com idade inferior a 45 anos. Nesta figura se observa que houve uma diferença estatística do MPV nos pacientes diabéticos que apresentam a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% em relação aos que apresentam esse parâmetro menor que 6,5%. Por outro lado, quando se compara o grupo controle com o grupo de pacientes diabéticos, apenas os pacientes com a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% mostraram um valor de MPV maior.

4.6 MPV E NÚMERO DE PLAQUETAS EM FUNÇÃO DO USO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS

A figura 9A nos apresenta o gráfico obtido quando comparamos o grupo de pacientes diabéticos que fazem uso de hipoglicemiantes orais (n=28) e aqueles que não fazem uso desse tipo de medicação, com o grupo controle não diabético. Os pacientes que não fazem uso de medicação mostraram um valor de MPV maior em relação ao grupo controle, enquanto os pacientes que fazem uso de hipoglicemiantes orais não mostraram essa diferença estatística significativa. Esses resultados mais uma vez nos mostram que o valor do MPV está diretamente ligado ao índice glicêmico dos pacientes, pois aqueles pacientes diabéticos que não fazem uso de medicação possuem uma glicemia muito provavelmente aumentada.

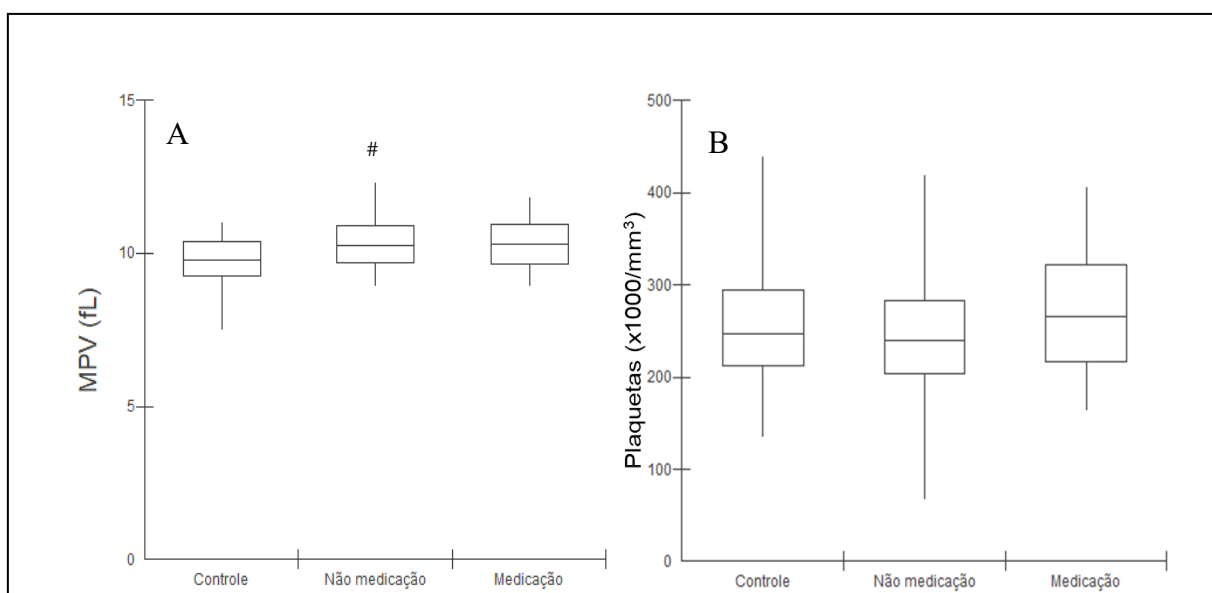


Figura 9. MPV e número de plaquetas em função do uso de hipoglicemiantes orais. 28 pacientes de 62 do grupo de diabéticos fazem uso de hipoglicemiantes orais. **A: MPV em função do uso de hipoglicemiantes orais** – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (p) igual a 0,009 **B: Número de plaquetas em função do uso de hipoglicemiantes orais** – Teste de Kruskal Wallis com 2 graus de liberdade, valor de (p) igual a 0,3963.

Ao avaliar a influência do uso de hipoglicemiantes orais sobre o número de plaquetas, como mostrado na Figura 9B, observa-se que não houve nenhuma diferença significativa entre o número de plaquetas circulantes nos pacientes diabéticos que fazem uso ou não de medicamento, quando comparados ao grupo controle.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Partindo do ponto de que a Diabetes tipo 2 é uma síndrome metabólica capaz de gerar complicações microvasculares e macrovasculares, sendo muitas destas complicações normalmente causadas por modificações funcionais e morfológicas das plaquetas dos pacientes (SHRIVASTAVA et al., 2020). Sertbas e colaboradores (2017) relata em seu trabalho que o volume plaquetário médio pode ser um marcador alternativo empregado para avaliar a alteração da função plaquetária em pacientes diabéticos, pois o seu valor quando aumentado indica plaquetas maiores e mais ativas do ponto de vista enzimático e metabólico, situação que pode elevar o potencial pró-trombótico destes elementos figurados do sangue. Nos pacientes diabéticos não controlados, além do aumento da atividade plaquetária, o estado pró-trombótico também é caracterizado pelo aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR), PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1) e fibrinogênio (SUDHESHNA, 2019).

As plaquetas são células sanguíneas que apresentam um importante papel na hemostasia, pois são essenciais para a formação do tampão primário que, uma vez formado, fornece uma superfície fosfolipídica necessária ao recrutamento e atividade dos fatores da coagulação. Diante de uma lesão ou de alguns tipos de alteração do endotélio vascular as plaquetas aderem à superfície subendotelial e se tornam ativadas. Em algumas situações, as plaquetas também podem sofrer estímulo por agentes pró-agregadores como trombina, colágeno, epinefrina e tromboxano A₂. Uma vez ativadas ou estimuladas, as plaquetas podem adquirir e aumentar a capacidade de síntese e secreção de substâncias agonistas da ativação plaquetária, mudam a sua morfologia, se agregam e conseqüentemente formam o trombo (KODIATTE et al., 2012). Devido à glicemia descontrolada em alguns pacientes, um possível mecanismo que explica o aumento do volume plaquetário e conseqüentemente do aumento da atividade das plaquetas, é o inchaço osmótico decorrente da glicosilação de proteínas plaquetárias (ALHADAS et al., 2016; SHILPI; POTEKAR, 2018).

Nesse estudo, o resultado mais evidente foi exatamente o aumento do MPV (Volume plaquetário médio) nos pacientes diabéticos que apresentam a glicemia aumentada. Dessa forma, podemos discutir e questionar a possibilidade desse parâmetro poder ser empregado pelos profissionais de saúde como uma ferramenta a mais no

auxílio da avaliação do risco do paciente diabético não controlado vir a manifestar algum evento tromboembólico.

Como mostra a Figura 4, os pacientes que apresentam um controle glicêmico irregular, ou seja, uma hemoglobina glicada (HbA1C) maior ou igual 6,5% mostraram um aumento no MPV quando comparados ao grupo controle não diabético. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos feitos por Saluja e colaboradores (2019), em que ao avaliar pacientes diabéticos, encontraram um MPV maior nos que possuíam um valor de hemoglobina glicada superior a 8%. Sudheshna (2019) também relata em seu trabalho que aqueles pacientes diabéticos com valores de HbA1C maiores ou igual a 7% mostraram um valor não só de MPV maior, como também de todos os outros parâmetros plaquetários avaliados, inclusive a contagem de plaquetas. Esse resultado não foi encontrado em nosso estudo, já que ao compararmos o número de plaquetas entre o grupo controle e o de pacientes diabéticos, não foi observada diferença significativa.

A hiperglicemia prolongada pode resultar em inúmeras alterações homeostáticas no organismo, como a hiperosmolaridade plasmática e glicação de proteínas, que pode levar a danos irreversíveis a diferentes órgãos. As dosagens de hemoglobina glicada refletem o controle glicêmico plasmático do paciente em relação aos últimos dois a quatro meses. Assim, a hemoglobina glicada permite uma avaliação a longo prazo do nível glicêmico e se diferencia muito do parâmetro glicemia de jejum, o qual corresponde a quantidade de glicose presente no sangue circulante no momento do exame (ANGHEBEM et al., 2018).

No estudo feito por Aktas e colaboradores (2018), quando avaliado o MPV no grupo de pacientes diabéticos não controlados, que apresentaram uma média de glicemia de jejum igual a 190 g/dL, resultados significativos foram encontrados comparando esses pacientes a um grupo de diabéticos com a glicemia controlada, mostrando que o aumento do MPV estava diretamente relacionado a uma glicemia descontrolada. Resultados semelhantes foram obtidos nesse estudo, onde os valores de MPV se mostraram maiores naqueles pacientes que estavam com a glicemia de jejum acima do valor de referência, indicando que a hiperglicemia pode influenciar na morfologia das plaquetas e por consequência na função plaquetária.

No trabalho de Agrawal e colaboradores (2016), os resultados obtidos também corroboram com os resultados encontrados nesse estudo, pois ao avaliar uma população

de pacientes diabéticos na Índia, os autores encontraram uma relação entre o MPV e a média da glicemia de jejum, porém essa relação não foi observada ao comparar o número de plaquetas. Esse resultado também foi encontrado em nosso estudo, pois ao levar em consideração os valores da glicemia de jejum não observamos diferença estatística significativa entre esse marcador e o número de plaquetas dos pacientes.

Em um estudo anterior, com pacientes diabéticos e portadores de retinopatia, foi observado que não existe relação entre os níveis de hemoglobina glicada e o volume plaquetário médio, pois o MPV se mostrou alterado independentemente do nível de hemoglobina glicada estar controlada ou não (GÜNGÖR et al., 2016). Este resultado, diferente do encontrado em nosso estudo, pode ser devido ao fato dos autores terem empregado uma amostra de pacientes diabéticos portadores de uma complicação grave e irreversível decorrente do diabetes. Tal observação pode inferir a importância do MPV ser empregado como um parâmetro (marcador) adicional dos riscos de pacientes diabéticos virem a desenvolver complicações como a retinopatia, tromboembolismo, nefropatia, entre outras (PETERMANN et al., 2015).

Outro ponto importante a ser discutido em relação à DM tipo 2 é sobre os diferentes fatores de risco que podem desencadear o desenvolvimento e agravar este tipo de diabetes, e também como eles podem influenciar os marcadores aqui estudados. Além daquelas variáveis clínicas já conhecidas como, por exemplo, obesidade, alimentação, predisposição familiar, índice de massa corporal, existem também outros os fatores de natureza sociodemográfica, como sexo, idade, nível socioeconômico e escolar (MARINHO et al., 2013).

De acordo com um estudo feito para avaliar a prevalência da diabetes em diversas cidades do Brasil, o percentual de mulheres portadoras de diabetes é maior do que o de homens. Seguindo nessa linha de pensamento, entre os homens e mulheres que relataram ter a doença, a grande maioria possui idade acima de 45 anos (SCHMIDT et al., 2009). Por outro lado, ao avaliar a prevalência de alto risco para desenvolvimento de DM tipo 2, encontra-se que o risco é maior nos pacientes do sexo masculino do que nas mulheres. Desta forma, a idade maior ou igual a 45 anos mostrou ser um fator de alto risco importante no desenvolvimento da doença (MARINHO et al., 2013).

Quando avaliamos a relação entre os marcadores estudados (MPV e o número de plaquetas) e a idade dos pacientes, levando em conta apenas se estes são maiores ou não que 45 anos, não conseguimos observar nenhuma relação estatística entre os dois.

Porém quando avaliamos separadamente os pacientes com idade maior ou igual a 45 anos e menor que 45 anos, levando em conta o valor de hemoglobina glicada maior ou menor que 6,5%, observamos que o MPV está aumentado nos pacientes que apresentaram níveis de hemoglobina glicada acima do valor de referência em ambas os grupos de acordo com a faixa etária. Esse resultado nos sugere que a alteração do MPV está diretamente ligada à glicemia e não a idade do paciente, apesar desta ser considerada um fator de risco no desenvolvimento e agravamento da doença, principalmente quando associada à outros fatores como obesidade, sedentarismo e dislipidemia (FERREIRO; GÓMEZ-HOSPITAL; ANGIOLILLO, 2010).

Ao relacionar o MPV e o número de plaquetas com o sexo dos pacientes analisados, é possível observar que este aumento está relacionado à doença em si e não ao sexo propriamente dito. No entanto, talvez se fosse estudada a relação do MPV levando em consideração o sexo e pacientes diabéticos com glicemia alterada, o resultado poderia ser diferente, pois Panarotto e colaboradores (2008) ao relacionar o sexo com o controle glicêmico de pacientes com DM observaram que, por razões desconhecidas, as mulheres apresentam uma maior dificuldade em alcançar um controle glicêmico satisfatório. Como apresentado neste trabalho, o aumento do MPV está relacionado aos níveis de glicemia, talvez o sexo também seja capaz de influenciar esse parâmetro, de qualquer forma, análises mais específicas seriam necessárias para confirmar tal hipótese.

A busca pelo controle da glicemia nos pacientes diabéticos é a principal forma de tratamento da doença, sendo assim, uma abordagem multifatorial que vai desde a mudança do estilo de vida até o uso de medicamentos hipoglicemiantes se faz necessária (LOPES et al., 2012). A escolha desses medicamentos é feita a partir das características clínicas de cada paciente, sendo implementada quando a terapia não medicamentosa deixa de ser suficiente para o controle da diabetes. Nesses casos, a farmacoterapia com hipoglicemiantes orais é o tratamento de primeira escolha, pois além de promover a redução da glicemia, possui um bom índice de adesão do tratamento pelos pacientes, e são capazes de reduzir os riscos de desencadear várias complicações, como por exemplo, as complicações tromboembólicas, foco deste estudo (LOPES et al., 2012; OLIVEIRA; ZANDONÁ; BITTENCOURT DE OLIVEIRA, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Em nosso estudo, quando foi analisada a relação do MPV com os pacientes que fazem uso ou não de hipoglicemiantes orais (Figura 9A), em comparação ao grupo controle, observamos o aumento desse marcador somente no grupo de pacientes que não faziam uso de medicamentos, ou seja, nos pacientes que ainda não estavam em tratamento ou que faziam uso apenas de terapia não medicamentosa. É bem provável que nestes pacientes a glicemia esteja aumentada, refletindo um controle ineficiente da doença, e por consequência um maior risco de desenvolver alguma complicação.

De um modo geral, o principal resultado do nosso estudo foi a confirmação de que a falta do controle da glicemia influencia diretamente na morfologia das plaquetas, resultando em um aumento do MPV, apesar de não se observar diferença na contagem das plaquetas a nível de sangue periférico. Dentre os vários fatores agravantes da Diabetes tipo 2, o aumento do tamanho das plaquetas, confirmado pela observação de um maior MPV no grupo de pacientes com glicemia alta e hemoglobina glicada acima do normal, está diretamente relacionado à maior predisposição de um episódio tromboembólico, pois quanto maior o tamanho da plaqueta maior o número de glicoproteínas de membrana celular que participam dos processos de adesão e agregação plaquetária. Tal hipótese se baseia na literatura que comenta sobre o excesso de glicose na corrente sanguínea, quando de forma crônica, ocasiona uma maior formação de produtos finais de glicosilação (AGEs) nessas glicoproteínas de membrana plaquetária aumentando o risco da formação de agregados de plaquetas na circulação (FERREIRO; GÓMEZ-HOSPITAL; ANGIOLILLO, 2010; FERRONI et al., 2004). Além disso, outras condições como a resistência à insulina, a dislipidemia e o stress oxidativo, quando somadas ao aumento do tamanho das plaquetas podem acelerar ainda mais o desenvolvimento de uma condição pró-tromboembólica (ROBALO, 2016).

O volume plaquetário médio nos pacientes diabéticos não controlados é um importante marcador em termos de maior risco de aumento da atividade e função plaquetária. O MPV é um parâmetro importante na avaliação clínica de pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, mostrando não só sua importância na avaliação das condições hematológicas, mas também na avaliação da função medular (MONTEIRO, 2017). Baseado em nosso estudo e na literatura científica, O MPV futuramente tende a ser um potencial marcador adicional muito importante na avaliação prognóstica da condição clínica do paciente como DM tipo 2. Infelizmente esse e outros marcadores relacionados à função

plaquetária, como por exemplo, o PDW, ainda são negligenciados e deixados de fora dos laudos laboratoriais, apesar de já existirem inúmeros estudos comprovando a sua relação no diagnóstico e controle de diversas doenças (MONTEIRO, 2017).

Levando em conta o que foi analisado nesse trabalho podemos afirmar que o MPV se mostrou como um potencial marcador para o monitoramento e avaliação do controle glicêmico em pacientes com DM tipo 2, principalmente se estes apresentarem um controle glicêmico deficiente. Desta forma, o MPV, pode exercer um importante papel no prognóstico e acompanhamento laboratorial de várias doenças e condições clínicas, que ao nosso ver não pode ser negligenciado e deixado de fora dos laudos laboratoriais.

6. CONCLUSÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2 é uma doença decorrente de uma hiperglicemia crônica, e o tratamento é feito com medicamentos hipoglicemiantes orais e mudanças do estilo de vida, principalmente, atividade física e hábitos alimentares. Pacientes com DM tipo 2 requerem um controle rigoroso dos níveis de glicose no sangue por meio de dosagens de glicemia de jejum e de hemoglobina glicada. Se essas dosagens estiverem muito elevadas, o paciente diabético pode vir a apresentar uma série de complicações, incluindo algum evento tromboembólico.

O volume plaquetário médio é um marcador que reflete o aumento do tamanho das plaquetas, que geralmente está relacionado a uma hiperatividade das mesmas, aumentando seu potencial pró-trombótico. Nesse estudo os pacientes portadores de DM tipo 2 atendidos pelo LAPAC, que possuíam um valor de hemoglobina glicada e glicemia de jejum alterados, mostraram um aumento no valor do MPV, evidenciando uma relação direta entre o controle da glicemia e o tamanho das plaquetas.

O MPV atualmente não é um resultado que está presente no laudo clínico liberado pelos laboratórios. De acordo com esse estudo e outros trabalhos encontrados na literatura, esse parâmetro pode ser muito importante no acompanhamento e prognóstico de diversas doenças, inclusive da Diabetes *Mellitus* tipo 2.

7. REFERÊNCIAS

1. AGRAWAL, J. et al. Mean platelet volume (MPV) the neglected marker of cardiovascular risk and glycosylated hemoglobin in diabetic patient. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 11, n. 2, p. 109–112, 2017.
2. AKINSEGUN, A. et al. Mean platelet volume and platelet counts in type 2 Diabetes: Mellitus on treatment and non-diabetic mellitus controls in Lagos, Nigeria. **Pan African Medical Journal**, v. 18, p. 1–5, 2014.
3. AKTAS, G. et al. Mean Platelet Volume (MPV) as an inflammatory marker in type 2 diabetes mellitus and obesity. **Bali Medical Journal**, v. 7, n. 3, p. 650–653, 2018.
4. ALHADAS, K. R. et al. Are platelet indices useful in the evaluation of type 2 diabetic patients? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 2, p. 96–102, 2016.
5. ANGHEBEM, M. I. et al. Relationship between values of estimated average glucose and fasting glucose. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, 2018.
6. BRASIL, E. G. M. et al. Health Care for Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 15, n. 1, 2021.
7. DEMIRTUNC, R. et al. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 23, n. 2, p. 89–94, 2009.
8. DINDAR, S. et al. Mean Platelet Volume is Associated with Glycaemic Control and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Volumen Medio de Plaquetas está Asociado con el Control Glucémico y la Retinopatía en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. **West Indian Med J**, v. 62, n. 6, p. 519–523, 2013.
9. FARIAS, M. G.; DAL BÓ, S. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 4, p. 275–282, ago. 2010.
10. FERREIRO, J. L.; GÓMEZ-HOSPITAL, J. A.; ANGIOLILLO, D. J. Review article: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. **Diabetes and Vascular**

- Disease Research**, v. 7, n. 4, p. 251–259, 2010.
11. FERRONI, P. et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 2, n. 8, p. 1282–1291, 2004.
 12. GROSS, J. L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16–26, fev. 2002.
 13. GÜNGÖR, A. A. et al. The relationship of mean platelet volume with retinopathy in type 2 diabetes mellitus. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 46, n. 5, p. 1292–1299, 2016.
 14. **IBGE : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default_ods.sht>. Acesso em: 5 maio. 2019.
 15. JINDAL, S. et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. **Hematology**, v. 16, n. 2, p. 86–89, 12 mar. 2011.
 16. KODIATTE, T. A. et al. Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 4, n. 01, p. 005–009, 2012.
 17. KODIATTE, T. et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 4, n. 1, p. 5, 2012.
 18. KOTTKE-MARCHANT, K.; CORCORAN, G. The laboratory diagnosis of platelet disorders: An algorithmic approach. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 126, n. 2, p. 133–146, 2002.
 19. LETÍCIA DAHMER, CAMILA EICHELBERG MADRUGA, G. P. **Anemia por doença crônica em paciente com Diabetes Mellitus tipo II**, 2011.
 20. LOPES, V. P. et al. Farmacologia Do Diabetes Mellitus Tipo 2: Antidiabéticos Orais, Insulina E Inovações Terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 4, p. 69–90, 2012.
 21. MARCONDES, J. A. M. Diabete Melito : Fisiopatologia E Tratamento. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 5, n. 1, p. 18–26, 2003.
 22. MARINHO, N. B. P. et al. Risco para diabetes mellitus tipo 2 e fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 6, p. 569–574, 2013.
 23. MONTEIRO, L. Valores de referência dos índices plaquetários e construção de algoritmo para liberação do plaquetograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 263–267, 2017.

24. **O que você precisa saber sobre Hipo e Hiperglicemia.** Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/colunas/20-dr-augusto-pimazoni-netto/1307-o-que-voce-precisa-saber-sobre-hipo-e-hiperglicemia>>. Acesso em: 8 abr. 2020.
25. OLIVEIRA, Z. &; ZANDONÁ, T.; BITTENCOURT DE OLIVEIRA, T. Perfil dos pacientes diabéticos tipo 2 que utilizam antidiabéticos orais Profile of type 2 diabetic patients on antidiabetics. **Rev. Bras. Farm**, v. 93, n. 4, p. 476–480, 2012.
26. PANAROTTO, D.; TELES, A. R.; SCHUMACHER, M. V. Fatores associados ao controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 4, p. 314–321, 2008.
27. PAULA, A.; MOURA, S. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. n. 55 61, 2010.
28. PETERMANN, X. B. et al. Epidemiologia E Cuidado À Diabetes Mellitus Praticado Na Atenção Primária À Saúde: Uma Revisão Narrativa. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 49–56, 2015.
29. PITTENGER, G. L. et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, 2007.
30. ROBALO, Silvino Sasso. **Avaliação da ativação plaquetária em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e sua associação com a resistência à insulina.** 2016. 55f. Tese (Mestrado em Farmácia) – Centro de ciência em saúde, universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
31. ROCHA, Roseanne Montargil. **Riscos de úlceras nos pés: perfil de um grupo de diabéticos do tipo 2.** 2001. 120f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2001.
32. SALUJA, M.; SWAMI, Y. K.; MEENA, S. R. Study of impact of glycemic status (HbA1c) on platelet activity measured by mean platelet volume & vascular complications in diabetics. **Journal of Association of Physicians of India**, v. 67, n. May, p. 26–29, 2019.
33. SCHMIDT, M. I. et al. Prevalence of diabetes and hypertension based on selfreported morbidity survey, Brazil, 2006. **Revista de Saude Publica**, v. 43, n. SUPPL. 2, p. 74–82, 2009.
34. SERTBAS, Y. et al. Mean platelet volume changes before & after glycated

- hemoglobin (HbA1c) improvement in a large study population. **Archives of Medical Science**, v. 13, n. 4, p. 711–715, 2017.
35. SHARPE, P. C.; TRINICK, T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. **Qjm**, v. 86, n. 11, p. 739–742, 1993.
36. SHILPI, K.; POTEKAR, R. M. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 34, n. 1, p. 115–120, 2018.
37. SHRIVASTAVA, P. et al. Assessment of mean platelet volume (MPV) in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in a rural backdrop of central India. v. 24, n. 101, p. 12–21, 2020.
38. SILVA, J. F. **Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c)**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
39. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Classificação etiológica do diabetes mellitus**, 2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/002-Diretrizes-SBD-Classificacao-pg5.pdf>>. Acesso em: 15 maio. 2019
40. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017**, 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-2017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf>>. Acesso em: 15 maio. 2019
41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consenso_bras_diabetes.pdf>. Acesso em: 5 maio. 2019.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>.
43. SUDHESHNA, A. G. S.; D, R. R. R. N. M. Platelet Indices : As Biomarkers of Vascular Complications in T2 Diabetes Mellitus. **Journal of Dental and**

- Medical Sciences**, v. 18, n. 9, p. 53–58, 2019.
44. TUN, N. N. et al. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 6, p. 235, 2017.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definiton, Diagnosis and Classificaton of Diabetes Mellitus and its Complications. 1999.
46. ZUBERI B. F, AKHTAR N, AFSAR S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J*. 2008; 49(2):114-116.