



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

DANIELA NASCIMENTO DA SILVA

PERFIL DE ÍNDICES PLAQUETÁRIOS EM PACIENTES HIPERGLICÊMICOS
ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO ESCOLA DE FORTALEZA

FORTALEZA

2023

DANIELA NASCIMENTO DA SILVA

ESTUDO DOS ÍNDICES PLAQUETÁRIOS DE PACIENTES HIPERGLICÊMICOS
ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO ESCOLA DE FORTALEZA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Renata de Sousa Alves.

Coorientador: Dr. Jânio Emanuel Andrade
Cavalcante.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S579

Silva, Daniela Nascimento da.

Perfil de Índices Plaquetários em Pacientes Hiperglicêmicos Atendidos em um
Laboratório Escola de Fortaleza. / Daniela Nascimento da Silva. – 2023.
41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Renata de Sousa Alves..

Coorientação: Prof. Dr. Jânio Emanuel Andrade Cavalcante..

1. plaquetas. 2. índices plaquetários. 3. diabetes mellitus tipo 2. I. Título.

CDD 615

DANIELA NASCIMENTO DA SILVA

PERFIL DE ÍNDICES PLAQUETÁRIOS EM PACIENTES HIPERGLICÊMICOS
ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO ESCOLA DE FORTALEZA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Renata de Sousa Alves.
Coorientador: Dr. Jânio Emanuel Andrade
Cavalcante.

Aprovada em: 29 /06 /2023

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Renata de Sousa Alves(Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Mestre Glautemberg de Almeida Viana
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Cosmo e Lucilene.

AGRADECIMENTOS

A Deus, cuja graça e fortaleza me acompanharam durante todo o processo desta jornada.

Aos meus pais, Cosmo Francisco da Silva e Lucilene Nascimento da Silva, minha sincera gratidão pelo amor incondicional, apoio constante e encorajamento ao longo desta trajetória. Sem a presença de vocês, eu não teria chegado até aqui.

A minha irmã, Ruthy Nascimento da Silva, por estar comigo em todos os momentos, Agradeço por toda a ajuda e dedicação prestadas ao longo de todo este tempo. Sem você nada disto teria sido possível!

Aos meus irmãos e sobrinhas, pelos incentivos que me motivaram a continuar.

À minha orientadora, Professora Renata de Sousa Alves, e ao meu coorientador, Jânio Emanuel Andrade Cavalcante, sou imensamente grata por toda a ajuda e tempo dedicados para que eu pudesse concluir este trabalho. Gratidão pelas orientações, conhecimentos e apoio para que eu pudesse concluir esse trabalho.

Aos meus amigos Emmanuelle Gama, Naiara Nascimento, Ana Flávia, Gabriel Thé, Lucas Souza, Victor Gabriel, Matheus Barbosa, Max e Jamisson. Obrigada pelos divertidos momentos, por toda a amizade e companheirismo. Vocês foram fundamentais nesta conquista.

A todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível.

RESUMO

O Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de alterações metabólicas caracterizada pela hiperglicemia persistente devido à disfunção na produção de insulina pelo pâncreas ou na resposta das células à insulina. A hiperglicemia crônica pode resultar em danos ao endotélio, ocasionando uma série de complicações. O principal papel exercido pelas plaquetas (PLT) é a hemostasia contra a lesão vascular, formando um tampão no local da lesão. Segundo o Ministério da Saúde. Alterações na morfologia e na função das PLT são referidas como sendo uma das causas de complicações micro e macrovasculares em indivíduos com DM. Este trabalho tem como objetivo avaliar os índices plaquetários de pacientes hiperglicêmicos atendidos em um laboratório escola, bem como sua correlação com outros parâmetros laboratoriais. Trata-se de um estudo retrospectivo observacional analítico, realizado em um laboratório escola no município de Fortaleza, com dados secundários de pacientes hiperglicêmicos atendidos entre junho de 2022 a abril de 2023. A população consistiu nos dados secundários provenientes dos cadastros de exames laboratoriais realizados pelo laboratório escola no período do estudo. A amostra foi composta 112 cadastros elegíveis para análise em que pôde-se ter acesso aos hemogramas, perfil lipídico e glicêmicos dos bancos de dados (Plataforma Esmeralda Visual®) para coleta das variáveis. As 112 amostras selecionadas foram divididas em um grupo hiperglicêmico, com glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ e $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$, e em um Grupo Normoglicêmico, com glicemia de jejum $< 100\text{mg/dL}$ e $\text{HbA1c} < 6,5\%$, conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Das 112 amostras, 53 pacientes eram hiperglicêmicos e 59 indivíduos normoglicêmicos com predominância de sexo feminino em ambos os grupos. As médias de hemoglobina glicada, leucócitos e neutrófilos dos pacientes hiperglicêmicos foram de $7,44 \pm 1,98\%$, $7.376 \pm 2.302\text{ leuc/mm}^3$ e $4.482 \pm 1.821\text{ mm}^3$. Verificou-se que a contagem de plaquetas foi ligeiramente maior no grupo de pacientes hiperglicêmicos. Os parâmetros RNL e RNL*PLAQ do grupo hiperglicêmico apresentaram média de $2,31 \pm 1,41$ e $571,3 \pm 369,1$ respectivamente. Pode-se verificar uma diferença ($p = 0,0114$) do biomarcador inflamatório entre o tercil baixo e o tercil alto de glicose. As correlações positivas entre os marcadores HbA1C, PDW, RNL e RNL*PLAQ com os níveis séricos de glicose em pacientes hiperglicêmicos indicam a possibilidade de utilizar esses índices como indicadores de controle glicêmico e como potenciais marcadores de risco para complicações relacionadas à diabetes.

Palavras-chave: inflamação; diabetes; plaquetas

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a set of metabolic disorders characterized by persistent hyperglycemia due to dysfunction in insulin production by the pancreas or the cells' response to insulin. Chronic hyperglycemia can result in endothelial damage, leading to a series of complications. The main role of platelets (PLT) is hemostasis against vascular injury, forming a plug at the site of injury. According to the Ministry of Health, changes in PLT morphology and function are considered one of the causes of micro and macrovascular complications in individuals with DM. This study aims to evaluate platelet indices in hyperglycemic patients treated at a school laboratory, as well as their correlation with other laboratory parameters. It is a retrospective observational analytical study conducted at a school laboratory in the municipality of Fortaleza, using secondary data from hyperglycemic patients treated between June 2022 and April 2023. The population consisted of secondary data from laboratory test records performed by the school laboratory during the study period. The sample consisted of 112 eligible records for analysis, in which access to complete blood counts, lipid profiles, and glucose profiles was available from the databases (Esmeralda Visual® Platform) for variable collection. The 112 selected samples were divided into a hyperglycemic group, with fasting glucose ≥ 126 mg/dL and HbA1c $\geq 6.5\%$, and a Normoglycemic Group, with fasting glucose < 100 mg/dL and HbA1c $< 6.5\%$, according to the guidelines of the Brazilian Diabetes Society. Out of the 112 samples, 53 patients were hyperglycemic, and 59 individuals were normoglycemic, with a predominance of females in both groups. The mean values of glycated hemoglobin, leukocytes, and neutrophils in hyperglycemic patients were $7.44 \pm 1.98\%$, $7,376 \pm 2,302$ leuc/mm³, and $4,482 \pm 1,821$ mm³, respectively. Platelet counts were found to be slightly higher in the hyperglycemic patient group. The RNL and RNL*PLAQ parameters in the hyperglycemic group had average values of 2.31 ± 1.41 and 571.3 ± 369.1 , respectively. A difference ($p = 0.0114$) in the inflammatory biomarker between the low and high glucose tertiles was observed. The positive correlations between the markers HbA1C, PDW, RNL, and RNL*PLAQ with serum glucose levels in hyperglycemic patients indicate the possibility of using these indices as indicators of glycemic control and potential risk markers for diabetes-related complications.

Keywords: inflammation; diabetes; platelets

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A plaqueta: componentes e organização.....	18
Figura 2 – Participação das plaquetas no processo de hemostasia durante a formação do tampão	20
Figura 3 – Comparação dos valores de RNL*Plaq de acordo com os Tercis de Glicose em pacientes normoglicêmico e hiperglicêmicos.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sociodemográficos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.....	29
Tabela 2 – Comparação dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos entre os grupos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.....	30
Tabela 3 – Correlações entre os níveis séricos de Glicose e os parâmetros relacionados ao processo inflamatório e de risco cardiovascular no grupo de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Difosfato de adenosina
AGEs	Produtos de glicação avançada
ATP	Trifosfato de adenosina
AVC	Acidente vascular cerebral
CPLAQ	Contagem de plaquetas
CCR	Câncer de colo retal
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes gestacional
FvW	Fator de von Willebrand
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HA	Hipertensão arterial
HbA1C	Hemoglobina glicada
IFN- γ	Interferon- γ
PCT	Plaquetócrito
PDW	Platelet distribution width ou amplitude de distribuição das plaquetas
PE	Pré-eclâmpsia
PLT	Plaqueta
PLT-1	Metodologia de Impedância elétrica
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
RNL	Razão neutrófilo/linfócito
RNL *PLAQ	Razão neutrófilo/linfócitos x Plaquetas
RPL	Razão plaqueta/linfócitos
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCA	Sistema canicular aberto
SHG	Síndrome hipertensão gestacional
TXA ₂	Tromboxano A ₂
VPM	Volume plaquetário médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Fisiopatologia do diabetes	16
3.2	Plaquetas: Morfologia, função e sua importância clínica.....	17
3.2.1	Índices plaquetários e sua importância clínica.....	21
3.3	Razão neutrófilo/linfócito (RNL).....	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1	Tipo e local de estudo.....	26
4.2	População e Amostras.....	26
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	26
4.4	Variáveis.....	26
4.5	Parâmetros laboratoriais.....	27
4.6	Análise estatística.....	27
4.7	Aspectos éticos.....	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
	REFERÊNCIAS	38
	ANEXO A – Termo de fiel depositário	43

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de alterações metabólicas caracterizada pela hiperglicemia persistente devido à disfunção na produção de insulina pelo pâncreas ou na resposta das células à insulina (GOMES; ACCARDO, 2019; GHAFAR et al., 2022). De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF) existem em torno de 537 milhões de diabéticos no mundo, tendo-se a perspectiva de que até 2030 este número chegará a 643 milhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

Importante salientar que a obesidade é um dos fatores de risco para o desenvolvimento do DM e que o tecido adiposo desempenha um papel endócrino importante e está associado à tríade inflamação e seu acúmulo está diretamente relacionado ao aumento de substâncias inflamatórias, diminuição dos níveis de adiponectinas, aumento da resistência à insulina, elevação dos níveis de insulina no sangue, aumento do estresse oxidativo e alterações no metabolismo lipídico (GOMES; ACCARDO, 2019).

O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a resistina e a interleucina-6 (IL-6) são mediadores imunoinflamatórios que contribuem para a resistência à insulina. Por outro lado, a adiponectina, apresenta efeito regulador e está associada à proteção vascular e tem efeitos antagônicos, incluindo o aumento da captação de glicose por meio do aumento da sensibilidade à insulina, a redução da produção de glicose pelo fígado e a supressão de substâncias pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o TNF- α (GOMES; ACCARDO, 2019).

A hiperglicemia crônica pode resultar em danos ao endotélio, ocasionando uma série de complicações, tais como nefropatia, retinopatia e neuropatia, bem como doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Especificamente, a hiperglicemia desempenha um papel direto na lesão do endotélio por meio da glicação irreversível do colágeno subendotelial e de outras proteínas estruturais dos vasos, levando à formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs). Esses AGEs provocam modificações na estrutura e nas propriedades biofísicas da membrana basal, resultando em alterações na permeabilidade e na capacidade de vasodilatação dos vasos da membrana basal causando alterações na permeabilidade e na capacidade vasodilatadora dos vasos (SOARES et al., 2010).

As plaquetas (PLT), também conhecidas como trombócitos, são fragmentos anucleados do citoplasma de megacariócitos, e apresentam uma forma discóide quando estão inativas. Em indivíduos adultos saudáveis, a contagem normal de plaquetas varia de 150.000 a

450.000 plaquetas por microlitros (μL) de sangue (BUDAK; POLAT; HUYSAL, 2016; ITALIANO; HARTWIG, 2002; COOPING *et al.*, 2004).

O principal papel exercido pelas PLT é a hemostasia contra a lesão vascular, formando um tampão no local da lesão. A formação desse tampão é um processo multicelular, envolvendo não apenas as plaquetas, mas também outras células sanguíneas, como neutrófilos e o endotélio vascular. Essa ativação faz com que sejam liberadas centenas de proteínas e outras moléculas, incluindo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e da coagulação (CASTRO *et al.*, 2006).

Segundo o Ministério da Saúde (2020), alterações na morfologia e na função das plaquetas são referidas como sendo uma das causas de complicações micro e macrovasculares em indivíduos com DM.

Anteriormente os estudos plaquetários se restringiam à contagem de plaquetas e à observação das características morfológicas. No entanto, com os avanços de novos analisadores hematológicos, é possível obter a determinação de vários parâmetros. Esses equipamentos têm a capacidade de determinar, além da contagem plaquetária, o volume plaquetário médio (VPM), o coeficiente de variação de tamanho plaquetário (PDW, do inglês, *platelet distribution width*) e o plaquetócrito (PCT). Estes parâmetros nos direcionam melhor nas investigações clínicas e são marcadores de importância clínica não só para hemostasia e em quadros trombolíticos, mas também em uma variedade de doenças, como o diabetes, doenças vasculares e disfunções da tireoide (WIWANITKIT, 2004; FARIAS; DAL BÓ, 2010; SOUSA *et al.*, 2018).

Assim, é evidente a relevância de se obter marcadores que permitam prever um prognóstico mais preciso, fornecendo indicadores clínicos úteis para identificação de possíveis riscos e complicações em pacientes com DM, garantindo um melhor monitoramento dos pacientes. Nesse sentido, o presente estudo foi desenvolvido com o propósito de examinar a relação entre os índices plaquetários de pacientes hiperglicêmicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os índices plaquetários de pacientes hiperglicêmicos atendidos em um laboratório escola, bem como sua correlação com outros parâmetros laboratoriais.

2.1.1 Objetivos específicos

1. Identificar o perfil demográfico dos pacientes.
2. Avaliar o perfil dos índices plaquetários dos pacientes.
3. Investigar a correlação entre os índices plaquetários e os parâmetros hematológicos dos pacientes.
4. Determinar a correlação entre os índices plaquetários e a ocorrência de hiperglicemia.
5. Avaliar a relação entre os índices hematológicos e plaquetários e sua relação com possíveis riscos de complicações microvasculares do diabetes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fisiopatologia do diabetes mellitus

O DM é uma síndrome metabólica, multifatorial, caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue. Essa condição pode se manifestar com diversos sintomas, incluindo, poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva. Além disso, podem ocorrer complicações agudas graves com risco de vida como cetoacidose diabética e síndrome de hiperglicemia hiperosmótica não cetótica. A hiperglicemia crônica está associada a danos, mau funcionamento e falência de muitos órgãos, podendo causar complicações macro e microvasculares, como cardiopatias, acidente vascular cerebral (AVC), retinopatia, nefropatia e neuropatia (GROSS et al., 2002; WHO, 2011).

O DM pode ser classificado em diferentes tipos, como DM tipo 1, DM tipo 2, Diabetes gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes. No DM tipo 1 ocorre a destruição das células beta do pâncreas pelo sistema imunológico, resultando em uma deficiência absoluta da secreção de insulina. Isso torna os pacientes suscetíveis à ocorrência de cetoacidose, condição grave, caracterizada pelo acúmulo de corpos cetônicos no sangue. Por sua vez, o DM tipo 2 é o mais comum, afetando aproximadamente 90% dos casos de diabetes. Nesses casos, ocorre uma combinação de resistência à ação da insulina e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção de insulina, geralmente associados à obesidade e ao envelhecimento. No entanto, atualmente, também é frequente em jovens adultos e crianças devido ao sedentarismo e maus hábitos alimentares (GROSS *et al.*, 2002; MAHAN *et al.*, 2013; VARGAS; 2012; GABBAY; CESARINI; DIB, 2003).

Em geral, pacientes com diabetes apresentam um estado em que o sangue tem maior propensão à coagulação e menor capacidade de dissolver coágulos. No entanto, ainda não foram estabelecidas de forma clara as relações entre as complicações vasculares no diabetes e o grau de anormalidade do sistema de coagulação. O revestimento interno dos vasos sanguíneos, chamado de endotélio, é composto por uma camada única de células. Um endotélio saudável contribui para manter o fluxo sanguíneo normal, prevenindo a formação de coágulos, possuindo propriedades anticoagulantes e estimulando a dissolução de coágulos existentes. Alterações no endotélio levam à ativação do processo inflamatório, que, em conjunto com outros fatores como hipertensão e dislipidemia, resultam na formação de placas ateroscleróticas. Essas placas podem permanecer por anos sem causar sintomas ou mudanças clínicas (SOARES *et al.*, 2010).

A hiperglicemia, por sua vez, contribui diretamente para a lesão do endotélio através de um processo chamado glicação irreversível do colágeno e outras proteínas estruturais do vaso. Isso leva à formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que se acumulam no revestimento interno dos vasos sanguíneos ao longo do tempo. Os AGEs estão diretamente associados à ocorrência de aterosclerose e insuficiência renal. Eles provocam alterações na estrutura e nas propriedades físicas da camada basal do endotélio, o que afeta a permeabilidade e a capacidade de dilatação dos vasos sanguíneos (SOARES *et al.*, 2010).

Portanto, é fundamental compreender a função das plaquetas para entender a fisiopatologia do diabetes. A hiperglicemia tem o potencial de afetar as funções das células sanguíneas, incluindo as plaquetas, bem como o sistema de coagulação. Essas alterações podem resultar em um estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de complicações vasculares no diabetes (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2019).

3.2 Plaquetas: Morfologia, função e sua importância clínica

As plaquetas (PLT), também conhecidas como trombócitos, são fragmentos anucleados do citoplasma de megacariócitos, e apresentam uma forma discóide quando estão inativas, medindo cerca de 2 a 4 micrômetros (μm). São produzidas na medula óssea e têm uma vida útil de aproximadamente dez dias na circulação sanguínea, após o qual são eliminadas pelo fígado e baço. Em indivíduos adultos saudáveis, a contagem normal de plaquetas varia de 150.000 a 450.000 plaquetas por microlitros (μL) de sangue (BUDAK; POLAT; HUYSAL, 2016; ITALIANO; HARTWIG, 2002; COOPING *et al.*, 2004).

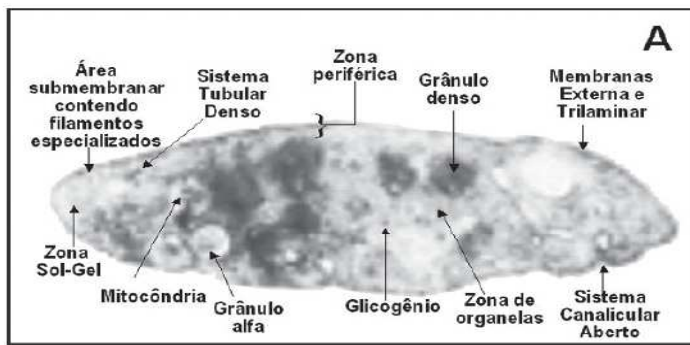
O principal papel exercido pelas PLT é a hemostasia contra a lesão vascular, formando um tampão no local da lesão. A formação desse tampão é um processo multicelular, envolvendo não apenas as plaquetas, mas também outras células sanguíneas, como neutrófilos e o endotélio vascular. Sua morfologia é alterada quando ativada passando a apresentar-se de forma esférica e com protuberâncias. Essa ativação faz com que sejam liberadas centenas de proteínas e outras moléculas, incluindo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e da coagulação (CASTRO *et al.*, 2006).

Segundo Tefferi *et al.* (2005), a contagem de plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ denominada de trombocitopenia e superior a $450.000/\text{mm}^3$, denominada de trombocitose são frequentemente percebidos em algumas patologias, incluindo infecções, doenças hepáticas, distúrbios autoimunes e malignidades.

Embora apresentem simplicidade no esfregaço de sangue periférico, as PLT possuem uma estrutura complexa (FIGURA 1) sendo sua estrutura interna dividida em quatro

zonas: Zona periférica, Zona sol-gel, Zona de organelas e o sistema membranar (CASTRO *et al.*, 2006).

FIGURA 1 – A plaqueta: componentes e organização



Fonte: (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona periférica é composta pela membrana externa e interna, bem como pelo sistema canalicular aberto (SCA), que consiste em estruturas estreitamente associadas responsáveis pela troca de moléculas com o meio externo. Quando as plaquetas são ativadas ocorre a liberação de diversas moléculas através do SCA, conhecida como secreção plaquetária. Essa liberação de conteúdo dos grânulos ocorre sem lise celular e com manutenção da integridade da membrana, embora ocorram mudanças em suas características. A membrana é rica em glicoproteínas, que servem como alvos para as reações de adesão, ou como receptores, desencadeando a ativação plaquetária. Além disso, encontramos os fosfolípidos de membrana que desempenham papel fundamental na coagulação, pois fornecem a superfície a qual agem alguns de seus fatores. Vale ressaltar que esses fosfolípidos também são responsáveis pela produção de ácido araquidônico e, conseqüentemente de tromboxano A₂ (TXA₂), potente agonista da agregação plaquetária e da vasoconstrição (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona sol-gel se encontra abaixo da zona periférica e é composta pelo citoesqueleto, que fornece suporte para a forma discóide, e pelo sistema contrátil, que permite mudanças na forma, prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos grânulos. Os grânulos plaquetários contêm entre 30% e 50% do conteúdo de proteína total da plaqueta. Curiosamente, o citoesqueleto parece direcionar a centralização dos grânulos para a liberação do conteúdo através do SAC (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona de organelas é composta por três elementos principais: grânulos alfa, grânulos densos e componentes celulares. Os grânulos alfa contêm uma variedade de proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), fatores de coagulação e fatores de

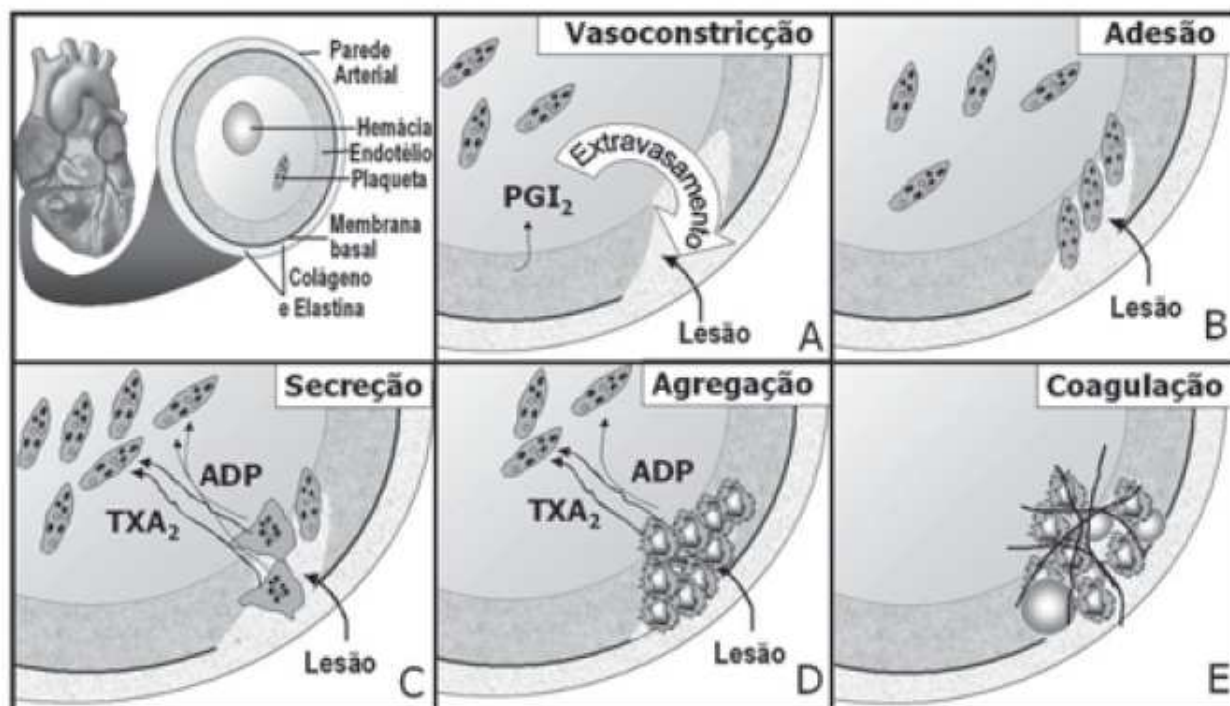
crecimento derivados de plaquetas. Os grânulos densos contêm trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), serotonina e cálcio, que são importantes para a ativação plaquetária e a agregação. Além disso, essa zona contém lisossomos e mitocôndrias, que são importantes para o metabolismo da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona do sistema membranal inclui o sistema tubular denso, que contém cálcio, essencial para a ativação e contração plaquetária, e sistemas enzimáticos que são responsáveis pela síntese de prostaglandinas. As plaquetas são, portanto, células-chaves para o processo de coagulação sanguínea e apresentam papel crucial na prevenção de hemorragias após um trauma ou lesão vascular, formando o chamado tampão plaquetário (FIGURA 2). Para isso, as plaquetas devem ser recrutadas e ativadas. (CASTRO *et al.*, 2006).

Este processo começa com a ligação das plaquetas à matriz endotelial lesionada. Vários receptores de adesão participam desta etapa, incluindo o complexo glicoprotéico (glicoproteína [Gp]) Ib-IX-V e GpVI, que se ligam ao FvW e ao colágeno. Essas moléculas são responsáveis pela regulação inicial da adesão plaquetária. Após a adesão, ocorre uma rápida sinalização que leva à ativação plaquetária, resultando em alterações do citoesqueleto, alterações na forma das plaquetas, disseminação e secreção de moléculas, além da ativação das integrinas que suportam a adesão e a agregação plaquetária (ANDREWS; BERNDT, 2004).

Uma das principais integrinas plaquetárias, $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb-IIIa), liga-se ao FvW ou ao fibrinogênio para mediar a agregação plaquetária sob condições de cisalhamento. A ativação plaquetária desencadeia a secreção de agonistas plaquetários, como o ADP, que age através dos receptores acoplados à proteína G, para fortalecer a agregação plaquetária dependente de $\alpha\text{IIb}\beta 3$. O agregado plaquetário ativado ou trombo acelera a cascata de coagulação, resultando na estabilização do coágulo por fibrina e na contração mediada por $\alpha\text{IIb}\beta 3$. As plaquetas ativadas também expressam a P-selectina em sua superfície, que atuam como contrarceptores para as plaquetas GPIb-IX-V e para os leucócitos (ANDREWS; BERNDT, 2004).

Figura 2 – Participação das plaquetas no processo de hemostasia durante a formação do tampão plaquetário. A: processo de injúria (lesão) com exposição de agonistas plaquetários; B: adesão das plaquetas ao subendotélio; C: mudança de forma da plaqueta com secreção dos grânulos; D: ligação plaqueta/plaqueta; E: depósito da fibrina sobre o tampão plaquetário.



Fonte: (CASTRO *et al.*, 2006).

Além desse papel na formação de trombos na hemostasia normal, a mesma sequência de eventos leva a doenças trombóticas, como ataque cardíaco e acidentes vasculares cerebrais (AVCs). A ruptura de uma placa aterosclerótica expondo a matriz fibrosa subjacente, pode levar à formação de trombo mediado pelas interações GPIb-IX-V/vWF e/ou GPVI/colágeno. O coágulo resultante pode bloquear o fluxo sanguíneo para o coração ou cérebro, causando um ataque cardíaco ou AVC (ANDREWS; BERNDT, 2004).

A quantificação de plaquetas no sangue venoso é uma análise laboratorial comum e sua contagem normal é de 150.000 a 450.000. Desvios desses valores normais podem levar à trombocitopenia, caracterizada pela diminuição na circulação plaquetária, ou trombocitose, caracterizada pelo aumento na circulação plaquetária. A trombocitopenia pode ser classificada como emergente, onde geralmente requer manejo hospitalar ou não emergente, onde o manejo é ambulatorial. Pode ser subdividida em três estágios: leve, moderada e grave. A trombocitopenia leve ocorre quando a contagem de plaquetas é de 100.000 a 150.000/ μ L, a

moderada, valores entre 50.000 a 99.000 / μ L e na trombocitopenia grave teremos a contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L (GAUER; BRAUN, 2012).

A trombocitopenia pode ocorrer devido a diversos fatores, entre eles: uso de medicamentos, irradiação, quimioterapia, neoplasia, também está presente na Púrpura trombocitopênica imune (PTI), infecções virais, doença hepática crônica, anemia aplástica e na Pré-eclâmpsia e síndrome HELLP. No contexto ambulatorial, a trombocitopenia induzida por medicamentos é um dos tipos mais comuns. Entre os medicamentos que podem causar essa condição temos: ibuprofeno, carbamazepina, cimetidina, fenitoína, heparina, sulfametoxazol/trimetopima, vancomicina e entre outros (GAUER; BRAUN, 2012).

Face ao exposto, verificamos a importância da avaliação/monitoramento deste parâmetro para identificação tanto de fragilidades quanto de alterações advindas do tratamento ao qual o paciente será submetido.

3.2.1 Índices plaquetários e sua importância clínica

A avaliação das plaquetas é uma ferramenta amplamente reconhecida e de grande importância. No passado, os estudos sobre plaquetas eram limitados à contagem de plaquetas e às observações morfológicas, como macroplaquetas, satelitismo e agregação plaquetária. No entanto, com o advento dos analisadores hematológicos de segunda geração na década de 1980, tornou-se possível a medição automática de vários parâmetros (DIONÍSIO, 2022; FARIAS; DAL, 2010).

Os parâmetros plaquetários ajudam na detecção de mudanças na estrutura das plaquetas, se comportando como biomarcadores da ativação plaquetária, o que pode detectar precocemente um potencial estado protrombótico. Eles permitem extensas investigações clínicas refletindo sobre os valores de diagnóstico e prognóstico em uma variedade de aspectos, sem trazer custos extras aos laboratórios (BUDAK; POLAT; HUYSAL, 2016; BUCH *et al.*, 2017).

Em relação aos parâmetros plaquetários, existem três medições importantes: PCT, VPM e o PDW. Esses índices podem ser facilmente obtidos por meio de analisadores hematológicos automatizados e desempenham um papel crucial na detecção de alterações relacionadas à contagem de plaquetas. No entanto, muitos laboratórios clínicos tendem a negligenciar esses parâmetros devido à dificuldade em sua padronização (DIONÍSIO, 2022; FARIAS; DAL, 2010).

Determinar os valores de referência para os índices plaquetários é um desafio devido às várias interferências envolvidas. Em aparelhos que utilizam o método da impedância, foram publicados alguns intervalos de referência para VPM e PDW, que variam de 8 a 13 fL e 9 a 14, respectivamente. No entanto, alguns pesquisadores sugerem que o VPM não possui apenas um intervalo de referência, mas vários. Esses intervalos tendem a ser mais altos em contagens baixas de plaquetas e diminuem progressivamente à medida que a contagem de plaquetas aumenta, devido a correlação inversamente proporcional entre a contagem de plaquetas e o VPM (COMAR, 2009; RODRIGUES, 2013). Sob condições fisiológicas, há uma relação direta entre o VPM e o PDW, ou seja, ambos mudam na mesma direção (BUDAK, 2016).

O PCT é um índice que reflete a porcentagem do volume ocupado pelas plaquetas num determinado volume de sangue e está diretamente relacionado com a contagem do número de plaquetas. Alterações no plaquetócrito, associado com os sintomas clínicos apresentados pelos pacientes podem nos fornecer informações importantes para um melhor prognóstico. Sendo assim, é importante utilizar esse parâmetro em conjunto com os outros resultados do hemograma. Este índice é calculado a partir do VPM, pela fórmula: $PLT \times VPM / 1000$ (MALUF, 2011).

O VPM é um parâmetro importante para avaliar a função plaquetária e está associado a diferentes condições clínicas. É um índice que reflete o tamanho médio das plaquetas e pode ser utilizado para avaliar a produção e ativação plaquetária. Estudos demonstraram que o VPM pode estar aumentado em condições como infarto agudo do miocárdio, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensão e doença de Alzheimer, e pode ser um indicador preditivo de tromboembolismo venoso não provocado e trombose arterial. Por outro lado, os níveis de VPM tendem a diminuir em doenças inflamatórias crônicas, como colite ulcerosa, artrite reumatoide e espondilite anquilosante (DEMIRKILIÇ, 2015; LIANG *et al.*, 2014).

No entanto, é importante lembrar que o VPM é apenas um parâmetro e que outros fatores também podem afetar a função plaquetária. Além disso, os níveis de VPM podem ser influenciados por fatores como idade, sexo e tabagismo, e podem variar de acordo com tempo de análise após a punção venosa, método de análise, anticoagulante usado e temperatura de armazenamento da amostra. Portanto, é importante interpretar os resultados do VPM juntamente com outros parâmetros clínicos e laboratoriais para uma avaliação mais precisa da função plaquetária e sua associação com diferentes condições clínicas (JACKSON; CARTER, 1993).

Um estudo realizado por Shrivastava (2020), mostrou que os valores do VPM nos pacientes com DM são maiores do que nos indivíduos saudáveis, já que nos pacientes diabéticos existe uma produção de plaquetas maiores e mais ativas frente aos diferentes fatores de ativação plaquetária, o que pode ser motivo para o desenvolvimento de complicações tromboembólicas nesses indivíduos. Assim, o uso do VPM como marcador da função plaquetária poderá auxiliar no rastreio do risco de episódios trombóticos nos pacientes com DM tipo 2.

O VPM aumenta quando há aumento na produção de plaquetas, especialmente das mais jovens na circulação. Ele é útil para diferenciar entre trombocitopenias de origem central ou periférica (PINTO; BARROS; COSTA, 2008; OLIVEIRA, 2018; ALI *et al.*, 2019)

Na trombocitopenia de origem central, o VPM é menor devido à menor produção de plaquetas, que são mais maduras e menores em volume. Já nas trombocitopenias periféricas, o VPM é maior, pois há uma maior produção e circulação de plaquetas jovens e maiores. As plaquetas maiores são mais reativas, contêm mais fatores trombogênicos e são consideradas um fator de risco para morbidade cardiovascular e cerebrovascular, incluindo infarto de miocárdio em pacientes com doença coronária. Por essa razão, um aumento do VPM é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, sendo considerado um fator de risco de mortalidade ou eventos recorrentes de infarto do miocárdio (OLIVEIRA, 2018).

Ademais, o VPM vem sendo muito útil na avaliação de outras desordens clínicas de origem hematológica ou não, tais como obesidade, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, pré-eclâmpsia, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, entre outras doenças onco-hematológicas, bem como na avaliação da resposta medular (OLIVEIRA, 2018; YAZICI *et al.*, 2009).

O PDW é um índice que nos mostra a distribuição das plaquetas baseadas no seu tamanho, refletindo o grau de uniformidade dessas células. Ele fornece informações sobre a massa plaquetária e é calculado a partir do histograma de distribuição. Um valor elevado de PDW indica aumento da heterogeneidade do volume plaquetário enquanto que um PDW baixo é observado em uma população homogênea de plaquetas, sendo útil para identificação de anisocitose das plaquetas (OLIVEIRA, 2018).

Já o PDW é um índice que avalia a variação do tamanho das plaquetas, r Ele fornece informações sobre a massa plaquetária e é calculado a partir do histograma de distribuição. Um valor elevado de PDW indica aumento da heterogeneidade do volume

plaquetário enquanto que um PDW baixo é observado em uma população homogênea de plaquetas (JACKSON; CARTER, 1993).

Estes parâmetros têm sido estudados com o objetivo de avaliar a correlação entre eles e a prevalência em diversas outras patologias. LI *et al.* (2019), em busca de novos biomarcadores realizou um estudo prospectivo e analisou os valores de níveis séricos iniciais de 220 pacientes com câncer de colorretal (CCR) que seriam submetidos a cirurgia.

A terapia medicamentosa em conjunto com a alta complexidade da cirurgia do CCR gera ao paciente um maior risco de desenvolvimento de sepse pós-operatória. Neste estudo, observou-se que os níveis pré-operatório de VPM e PDW do grupo de pacientes que desenvolveram sepse foi consideravelmente diferente dos valores dos pacientes que não desenvolveram sepse pós-cirúrgica (LI *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Yazici *et al.* (2009) com 36 pacientes recém-diagnosticados com hipertensão arterial (HA) mostrou que os indivíduos hipertensos apresentaram um aumento significativamente nos valores do VPM, que quando elevado pressupõe um mau resultado após infarto do miocárdio, reestenose após angioplastia coronária e no desenvolvimento de pré-eclâmpsia (YANG; PIZZULLI; LÜDERITZ, 2006; YAZICI *et al.*, 2009).

Um estudo observacional realizado por Dionísio (2022), analisou estes índices como biomarcadores em casos de pré-eclâmpsia e em outras síndromes hipertensivas gestacionais (SHG). Neste estudo observou-se que a contagem de plaquetas e os valores de PCT encontrados foram consideravelmente menores nas gestantes saudáveis se comparadas com as mulheres não grávidas. Concluiu-se também que as pacientes que apresentavam SHG e pré-eclâmpsia (PE) expressavam valores de VPM e PDW elevados, mostrando a importância desses parâmetros também no contexto das síndromes hipertensivas. Essas informações podem auxiliar os profissionais de saúde na identificação precoce e no acompanhamento dessas condições, contribuindo para intervenções mais eficazes e direcionadas.

3.3 Razão neutrófilo/linfócito (RNL) e Razão plaqueta/linfócito (RPL)

A RNL e a RPL são biomarcadores inflamatórios utilizados como indicadores de inflamação sistêmica. Essas relações são calculadas dividindo-se o número absoluto de neutrófilos pelo número de linfócitos e o de plaquetas pelo linfócitos, respectivamente. (DURMUS *et al.*, 2015; MARTINS *et al.*, 2019).

Os valores de RNL variam nos diferentes estudos, apresentando dificuldades de padronização devido a diferentes métodos utilizados e a diferentes populações estudadas. Não existe um valor de referência universalmente aceito. No entanto, foram estabelecidos como normais os valores entre o intervalo de 0,78 a 3,53 (LOPES, M. 2018). A RNL tem sido investigada como uma ferramenta prognóstica em várias doenças, como câncer, pneumonia comunitária, sepse e recentemente tem sido estudada como possível preditor de gravidade e desfecho de COVID-19, quanto maior o RNL, maior o valor de citocinas inflamatórias. Sendo assim, valores elevados de RNL estão sendo associados a piores prognósticos (MARTINS *et al.*, 2019; MARCELO; ALVES, 2020).

Valores elevados de RPL estão sendo associados a um pior prognóstico em cânceres e em DAC e tem sido objeto de estudo, visando também estabelecer seu uso diagnóstico na identificação de insuficiência cardíaca (DURMUS *et al.*, 2015).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo e local de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional analítico, realizado em um laboratório escola no município de Fortaleza, com dados secundários de pacientes hiperglicêmicos atendidos entre junho de 2022 a abril de 2023.

4.2 População e Amostras

A população consistiu nos dados secundários provenientes dos cadastros de exames laboratoriais realizados pelo laboratório escola no período do estudo.

A amostra foi composta 112 cadastros elegíveis para análise em que pôde-se ter acesso aos hemogramas, perfil lipídico e glicêmicos dos bancos de dados (Plataforma Esmeralda Visual®) para coleta das variáveis.

As 112 amostras selecionadas foram divididas em um grupo hiperglicêmico, com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e HbA1c $\geq 6,5\%$, e em um Grupo Normoglicêmico, com glicemia de jejum < 100 mg/dL e HbA1c $< 6,5\%$, pareados por idade e sexo, conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os cadastros de adultos com idade entre 18 e 60 anos, que foram atendidos em um laboratório no município de Fortaleza entre o período de junho de 2022 a abril de 2023.

Os critérios de exclusão adotados para a seleção foram uso de histórico de doenças infecciosas ou neoplásicas e doenças hepáticas, devido ao seu impacto direto na dinâmica das plaquetas e o uso de corticosteróides, pois elevam os níveis de glicose na corrente sanguínea.

4.4 Variáveis

As informações coletadas de cada cadastro compreenderam a idade, sexo, presença de comorbidades, quantidade de neutrófilos, monócitos, linfócitos, leucócitos, número de plaquetas e os índices plaquetários: VPM, PDW e PCT. Foram coletados também os valores da determinação de glicose e hemoglobina glicada. Tais informações foram registradas em uma planilha no Excel para posterior análise estatística.

4.5 Parâmetros laboratoriais

A) Perfil plaquetário

Para a obtenção dos parâmetros plaquetários, as amostras foram submetidas à análise completa para hemograma com contagem de plaquetas pelo analisador hematológico beckman coulter(BC) -5000.

Os parâmetros analisados foram:

- Contagem de plaquetas por metodologia de impedância elétrica (PLT-I), expresso em contagem absoluta por microlitro de sangue.
- Volume plaquetário médio: VPM, expresso em fL;
- Amplitude de distribuição das plaquetas: PDW.
- Plaquetócrito: PCT, expresso em %

O equipamento BC-5000 é um analisador hematológico automatizado com capacidade de analisar até 100 amostras por hora e armazenar até 20.000 resultados de análises. Este analisador determina 23 parâmetros e disponibiliza 3 histogramas.

B) Perfil glicêmico

Os valores de hemoglobina glicada foram obtidos utilizando o analisador NycoCard, que emprega a cromatografia de afinidade por boronato como método. Nesse processo, derivados do ácido borônico, são imobilizados em uma resina. Para a análise da glicose, utilizou-se o analisador BM 200, VYTRA diagnóstico, que emprega o método enzimático colorimétrico. A análise seguiu conforme protocolo descrito pelo fabricante.

4.6 Análise estatística

Os dados foram tabulados em uma planilha de Excel (Microsoft) e analisados pelo software IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM, EUA). A distribuição de frequência das variáveis categóricas foi verificada pelo teste qui-quadrado, enquanto as variáveis numéricas foram analisadas segundo a normalidade verificada pelo Teste Kolgomorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram analisadas pelo teste T de Student ou análise de variância (ANOVA) com pós-teste de Tukey, enquanto as variáveis não paramétricas foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney. Todas as variáveis numéricas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão.

A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a associação entre variáveis numéricas contínuas. Para todos os casos, a significância estatística foi adotada quando $p < 0,05$.

4.7 Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo que levou em consideração apenas os dados brutos dos exames realizados pelos pacientes, utilizou-se o termo de fiel depositário (anexo A) para coleta, análise e comparação de resultados, garantindo a confidencialidade dos dados e segurança exigida pela resolução 466/2012 e LGPD.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da população estudada, 53 pacientes eram hiperglicêmicos e 59 indivíduos normoglicêmicos. Desses participantes, houve uma predominância maior do sexo feminino tanto no grupo de pacientes diabéticos (62,26%) quanto no grupo de indivíduos sem diabetes (74,57%). Em relação à idade, os pacientes do grupo normoglicêmico apresentaram uma média de 43,03 anos, com idade variando entre 18 a 60 anos. Já os pacientes hiperglicêmicos, observou-se uma média de idade de 51,49 anos, com uma variação entre 22 a 60 anos, havendo assim, uma diferença estatística significativa ($p=0,0002$) entre os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.

		Normoglicêmico	Hiperglicêmico	<i>p</i>
		N = 59 (%)	N = 53 (%)	
Sexo	Feminino	44 (74,57%)	33 (62,26%)	0,1605 [#]
	Masculino	15 (25,43%)	20 (37,74%)	
Idade - $\bar{x} \pm DP$		43,03 (18 – 60)	51,49 (22 – 60)	0,0002*

$\bar{x} \pm DP$ – Média $\pm$ Desvio Padrão; * Nível de significância; [#]Teste Qui-quadrado (X^2).

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

A razão para essa diferença no controle glicêmico entre os gêneros ainda não está totalmente compreendida. Estudos relatam que as mulheres têm um controle glicêmico inferior, enquanto outros não identificam essa diferença. Entretanto, acredita-se que essa predominância de pacientes do sexo feminino seja devido ao fato de que as mulheres tendem buscar assistência médica com maior frequência do que os homens (PANAROTTO; ROBERTO TELES; VERDI SCHUMACHER, 2008).

Um estudo realizado por Malta *et al.*, (2019) mostrou que a maior prevalência de DM foram apresentadas por mulheres, devido ao fato de que as mulheres passam por diversas transições biológicas, psicossociais e comportamentais, as quais podem aumentar o risco de inatividade física e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolver doenças crônicas relacionadas ao peso.

A obesidade é frequentemente observada em mulheres acima de 40 anos e é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de DM. A idade também desempenha papel

importante, visto que os idosos apresentam prevalências mais elevadas quando comparados com os jovens, o que pode ser explicado pelas mudanças fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento (KIM, 2012; TSAI; WU; HSU, 2014).

A tabela 2 mostra a comparação dos parâmetros bioquímicos entre os grupos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos. Ao analisar os dados, observou-se que a média de glicose plasmática do grupo normoglicêmico foi $85,69 \pm 7,87$ mg/dL contra $128,6 \pm 52,23$ mg/dL no grupo hiperglicêmico. As médias de hemoglobina glicada, leucócitos e neutrófilos dos pacientes hiperglicêmicos foram de $7,44 \pm 1,98$ %, 7.376 ± 2.302 leuc/mm³ e 4.482 ± 1.821 mm³.

Tabela 2. Comparação dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos entre os grupos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.

Parâmetros	Normoglicêmico	Hiperglicêmico	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm DP$	$\bar{x} \pm DP$	
GLI (mg/dL)	$85,69 \pm 7,87$	$128,6 \pm 52,23$	0,0001^a
HbA1C (%)	$5,56 \pm 0,45$	$7,44 \pm 1,98$	0,0001^a
LEU (Leuc/μL)	$6,402 \pm 2300$	$7,376 \pm 2302$	0,002^a
NEUT (Neu/mm ³)	3.747 ± 1.752	4.482 ± 1.821	0,002^a
LINF(Linf/mm ³)	$2,189 \pm 814,99$	$2,212 \pm 859,2$	0,886 ^b
CPLAQ (mil/mm ³)	$234,949 \pm 61,291$	$245,925 \pm 63,631$	0,355 ^a
VPM (fL)	$9,724 \pm 1,28$	$9,726 \pm 1,09$	0,735 ^a
PDW (%)	$15,88 \pm 0,31$	$15,94 \pm 0,35$	0,207 ^a
PCT (mL/L)	$2,37 \pm 1,07$	$2,34 \pm 0,58$	0,596 ^a
RNL	$1,83 \pm 0,69$	$2,31 \pm 1,41$	0,022^a
RPL	$118,7 \pm 49,41$	$128,7 \pm 68,75$	0,377
RNL*PLAQ	$427,1 \pm 206,2$	$571,3 \pm 369,1$	0,0276^a

^a Teste U de Mann-Whitney e ^b Teste T não pareado. [#]Teste Qui-quadrado (X2) e *Teste t não pareado HbA1C – Hemoglobina glicada; LEUC – Leucócitos; NEUT – Neutrófilo; LINF – Linfócitos; PLAQ – Plaquetas; VPM – Volume Plaquetário Médio; PDW - Índice de Anisocitose Plaquetária; PCT – Plaquetócrito; RNL – Razão Neutrófilo/Linfócito; RPL – Razão Plaqueta/Linfócito; RNL*PLAQ – Razão Neutrófilo/Linfócito vezes a Plaqueta.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

A dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) ganhou importância na avaliação do controle do DM devido aos estudos que demonstraram os benefícios de manter os níveis de HbA1c abaixo de 7% para reduzir significativamente o risco de complicações micro e macrovasculares relacionadas à doença. A vantagem de se utilizar o exame de HbA1c é a sua capacidade de estimar a média da concentração de glicose no sangue nos últimos 3 meses, diferentemente da glicemia de jejum ou do teste de tolerância à glicose, que fornecem informações em momentos específicos. Essa abordagem do uso da dosagem de HbA1c na avaliação do DM é amplamente reconhecida como uma ferramenta importante no monitoramento do controle glicêmico e no diagnóstico do diabetes (MALTA *et al.*, 2019; SUMITA; ANDRIOLO, 2008; JESUDASON *et al.*, 2003). A SBD estabeleceu uma meta mais rigorosa para o valor de HbA1c, considerando valores abaixo de 6,5% como indicativo de um bom controle glicêmico.

De acordo com o estudo de Mendes *et al.*, (2019), foi observado um aumento nos níveis de leucócitos totais e neutrófilos em comparação ao grupo de controle. No DM2, ocorre um aumento nos níveis de leucócitos e neutrófilos devido à presença de inflamação crônica, que resulta na atração dessas células para o sistema vascular como resposta ao estresse oxidativo e à produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, os resultados obtidos por Vozarova *et al.*, (2002), sugeriram que uma contagem elevada de leucócitos é um indicador preditivo para o desenvolvimento de complicações associadas ao DM2.

Com a proposta de detectar possíveis riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como também alterações trombóticas de forma precoce dos pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos, buscou-se através do plaquetograma, avaliar a contagem de plaquetas (CPLAQ) e os índices plaquetário (VPM, PDW e PCT) de ambos os grupos. Desta forma, pode-se observar que as médias dos indivíduos hiperglicêmicos estavam um pouco aumentados, mas não foi possível verificar estatística entre as médias analisadas.

Neste estudo, verificou-se que a CPLAQ foi ligeiramente maior no grupo de pacientes hiperglicêmicos em comparação ao grupo normoglicêmico, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. Esses resultados corroboram com estudos anteriores que também identificaram um aumento na CPLAQ em pacientes com DM tipo 2 quando comparados ao grupo controle de indivíduos não diabéticos (ZUBERI; AKHTAR; AFSAR, 2008; KODIATTE *et al.*, 2012).

Por outro lado, em um estudo conduzido por Dermitunc et al. (2009) que investigou a relação entre o VPM e o controle glicêmico, foi observado um aumento significativo dos valores de VPM nos pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com o grupo de controle.

Resultados semelhantes também foram encontrados por Alhadas (2016), que ao comparar os parâmetros plaquetários dos pacientes diabéticos com os dos pacientes não diabéticos concluiu que houve um aumento nos valores do PCT, VPM e PDW no grupo DM e controle. Além disso, observou-se que esses valores foram ainda maiores entre os indivíduos com complicações do DM tipo 2.

Para verificar possíveis processos inflamatórios entre os grupos normoglicêmicos e hiperglicêmicos, buscou-se através de fórmulas matemáticas, relacionar alguns parâmetros bioquímicos e hematológicos como neutrófilo/linfócito (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e neutrófilo/linfócitos vezes as plaquetas se haveria alguma diferença entre os grupos examinados. No entanto, os parâmetros RNL e RNL*PLAQ dos pacientes hiperglicêmicos apresentaram média de $2,31 \pm 1,41$ e $571,3 \pm 369,1$ respectivamente.

Os valores RNL e RPL são derivados de informações coletadas durante um hemograma e têm sido propostos como potenciais indicadores do processo inflamatório e têm sido usados como marcadores de inflamação ou metástase em cânceres, doença inflamatória intestinal, marcadores prognósticos em cardiopatia isquêmica e como testes de triagem para complicações associadas ao DM. Os Neutrófilos, linfócitos e plaquetas desempenham papéis importantes nos processos inflamatórios e patológicos, além de estarem associados à liberação de citocinas, lesões teciduais e outros marcadores inflamatórios (YOSHIZAWA *et al.*, [s.d.]; SARGIN *et al.*, 2016).

Yilmaz, H. et al. (2014), conduziram um estudo para investigar o impacto da RNL no desenvolvimento de DMG. O estudo envolveu a participação de 42 mulheres com DMG e 68 mulheres sem DMG. Os resultados revelaram que o nível médio de RNL foi significativamente maior nas mulheres com DMG, indicando uma possível associação entre a inflamação sistêmica e a ocorrência dessa condição. Além disso, o estudo mostrou que uma contagem elevada de leucócitos, mesmo dentro da faixa normal, está relacionada a complicações crônicas no diabetes tipo 2, como retinopatia e albuminúria.

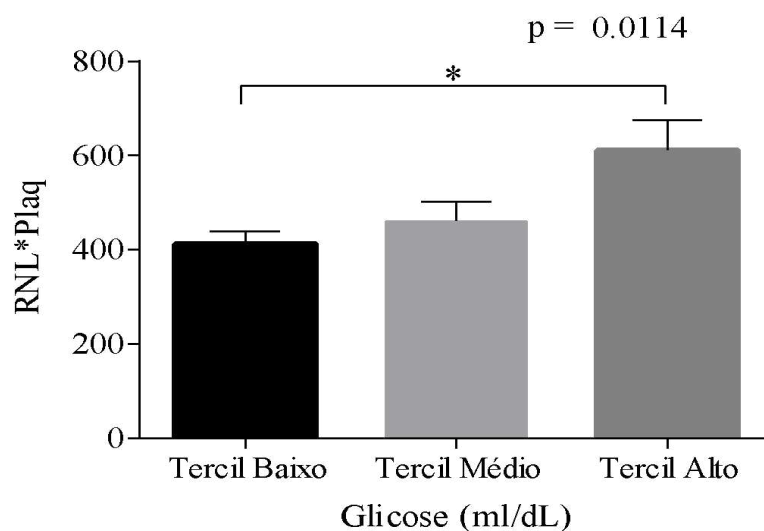
No estudo realizado por Martins *et al.* (2019), foram analisados os valores da relação RNL como um indicador de predição de sepse. Uma RNL elevada indica um aumento na contagem de neutrófilos ou uma diminuição na contagem de linfócitos. Os resultados

confirmaram que uma RNL acima de 5,0, um número de leucócitos superior a 12.000 mm³/mL e uma porcentagem de neutrófilos bastonados acima de 10% foram identificados como fatores de risco para o diagnóstico de sepse.

Ao analisar a RNL, é possível obter informações valiosas sobre a capacidade de resposta inflamatória e imunológica do indivíduo. Esses dados são particularmente úteis para monitorar o paciente. É importante ressaltar que as complicações vasculares no diabetes são multifatoriais e envolvem uma interação complexa entre vários mecanismos fisiopatológicos. Portanto, é necessário considerar outras variáveis, além da glicose, que podem influenciar a relação entre RPL, RNL e as complicações vasculares. É evidente que as variações nesses parâmetros desempenham um papel importante na avaliação do prognóstico de um paciente, portanto, torna-se benéfico incluir essa relação na prática clínica, visando um tratamento mais preciso.

Pacientes diabéticos apresentam maiores níveis de concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, que podem potencializar quadros de inflamação. Para avaliar a ocorrência de processo inflamatório na população em estudo, buscou comparar os valores do biomarcador RNL*Plaq/Linf de acordo com os Tercis de Glicose (Figura 3). Após análise, pode-se verificar uma diferença ($p = 0,0114$) do biomarcador inflamatório entre o tercil baixo e o tercil alto de glicose. O mesmo não foi possível detectar essa diferença no entre o tercil médio.

Figura 3 - Comparação dos valores de RNL*Plaq de acordo com os Tercis de Glicose em pacientes normoglicêmico e hiperglicêmicos (ANOVA; $p = 0,0114$).



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Resultados semelhantes foram encontrados por Abdel-Moneim *et al.*, 2019, ao avaliar a correlação entre o estado glicêmico e os biomarcadores de inflamação. Os pacientes com DM2 apresentaram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a IFN- γ , quando comparados com indivíduos saudáveis. Além disso, o biomarcador RNL também mostrou-se elevado no grupo de pacientes com DM2. É importante ressaltar que pacientes com níveis mais altos de glicose terão um aumento nos valores desses biomarcadores e, conseqüentemente, uma maior presença do processo inflamatório corroborando com a fisiopatologia do DM.

Com a proposta de investigar a correlação entre os níveis plasmáticos de glicose e alguns parâmetros laboratoriais relacionados a processo inflamatório e alguns biomarcadores não convencionais de risco cardiovascular, buscou analisar alguns parâmetros bioquímicos e hematológicos de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos (Tabela 3). Os marcadores HbA1C ($r=0,3959$; $p=0,0104$), PDW ($r=0,2858$; $p=0,0380$), RNL ($r=0,2713$; $p=0,0494$) e RNL*PLAQ ($0,2761$; $p=0,0454$) mostraram uma correlação significativamente positiva com os níveis séricos de glicose de pacientes hiperglicêmicos. Também foi observado uma correlação significativamente negativa entre os valores plasmáticos de linfócitos e glicose ($r=-0,4527$; $p=0,003$) de indivíduos hiperglicêmicos. Nos demais parâmetros analisados não foi identificado nenhuma correlação com a glicose.

Tabela 3. Correlações entre os níveis séricos de Glicose e os parâmetros relacionados ao processo inflamatório e de risco cardiovascular no grupo de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.

Parâmetros	Normoglicêmico		Hiperglicêmico	
	r	p	r	p
HbA1C (%)	0,4388	0,2346	0,3959	0,0104*
LEUC (Leuc/ μ L)	0,01157	0,9562	-0,2129	0,1259
NEUT (Neu/ mm^3)	0,2845	0,1681	-0,08635	0,5387

Continua.

LINF (Linf/mm ³)	0,1121	0,5938	-0,4527	0,003*
PLAQ (mil/mm ³)	-0,08479	0,6870	-0,1520	0,2771
VPM (fL)	0,1035	0,6224	-0,02157	0,8781
PDW (%)	-0,06181	0,7691	0,2858	0,0380*
PCT (mL/L)	-0,2255	0,2785	-0,1959	0,1597
RNL	0,2742	0,1678	0,2713	0,0494*
RPL	-0,0173	0,9344	0,1080	0,4415
RNL*PLAQ	-0,1435	0,4939	0,2761	0,0454*

Correlação de Pearson. HbA1C – Hemoglobina glicada; LEUC – Leucócitos; NEUT – Neutrófilo; LINF – Linfócitos; PLAQ – Plaquetas; VPM – Volume Plaquetário Médio; PDW - Índice de Anisocitose Plaquetária; PCT – Plaquetócrito; RNL – Razão Neutrófilo/Linfócito; RPL – Razão Plaqueta/Linfócito; RNL*PLAQ – Razão Neutrófilo/Linfócito vezes a Plaqueta.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Semelhante a esses resultados, WU; XIAO; YANG (2019), ao investigar a Relação positiva entre os índices de plaquetários e a HbA1c, observaram que os paciente do subgrupo com HbA1c mais alto apresentavam valores de PDW mais elevados e a contagem de linfócitos.

Em um estudo conduzido por Dermirtas *et al.* (2015), foram identificadas diferenças significativas nos níveis de MPV, PCT e PDW entre pacientes diabéticos com controle adequado (HbA1c <7%) e pacientes com controle inadequado (HbA1c ≥7%). Observou-se que os pacientes com o controle inadequado apresentavam maior tendência de elevação desses parâmetros.

Estudos têm mostrado que a cada aumento percentual na hemoglobina glicada, há um acréscimo de 70% no risco de desenvolvimento de retinopatia, 20% no risco de proteinúria e 10% no risco de complicações macrovasculares. É importante salientar que cerca de 70% das mortes em indivíduos diabéticos são atribuídas a eventos cardiovasculares. Essa constatação ressalta a importância de manter um controle glicêmico adequado, não apenas para prevenir

complicações microvasculares, mas também para reduzir substancialmente o risco de eventos cardiovasculares fatais (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados deste estudo, pode-se concluir que a CPLAQ, RNL e RNL*PLAQ, apresentaram alterações em pacientes hiperglicêmicos em comparação com o grupo normoglicêmico. Essas alterações indicam a possível importância desses parâmetros no acompanhamento e prognóstico de doenças, incluindo a diabetes. Além disso, foi observada uma diferença estatística significativa desses biomarcadores inflamatórios entre os grupos com diferentes níveis de glicose, sugerindo uma relação entre a hiperglicemia e a inflamação. As correlações positivas entre os marcadores HbA1C, PDW, RNL e RNL*PLAQ com os níveis séricos de glicose em pacientes hiperglicêmicos indicam a possibilidade de utilizar esses índices como indicadores de controle glicêmico e como potenciais marcadores de risco para complicações relacionadas à diabetes.

No entanto, é importante ressaltar que este estudo possui limitações, quanto ao tamanho da amostra utilizada, idade, sexo dos participantes e o diagnóstico de DM desses paciente hiperglicêmicos. Além do mais, o DM é uma doença multifatorial, portanto, é necessário realizar estudos mais detalhados para uma compreensão mais completa dessas relações, e assim, auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e no melhor acompanhamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDREWS, R. K.; BERNDT, M. C. **Platelet physiology and thrombosis. Thrombosis Research**, v. 114, n. 5-6, p. 447–453, jan. 2004.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA SCTIE/MS No 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf>.
- BUCH, A. et al. Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 9, n. 02, p. 084–088, abr. 2017.
- BUDAK, Y. U.; POLAT, M.; HUYSAL, K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. **Biochemia Medica**, p. 178–193, 2016.
- CASTRO, H. C. et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 321–332, 1 out. 2006.
- CELIK, T. et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: A comparative study with metoprolol. **International Journal of Cardiology**, v. 116, n. 2, p. 206–211, mar. 2007.
- COMAR, S.R; Silva, P.H. Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário. **RBAC**, v. 41, n. 4, p. 257-265, 2009.
- COPPINGER, J. A. et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. **Blood**, v. 103, n. 6, p. 2096–2104, 15 mar. 2004.
- 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.
- DEMIRKILIÇ, U. Platelet Indices may be Correlated with Severity of Vasospastic Disorders. **Medical Science Monitor Basic Research**, v. 21, p. 63–67, 2015.
- DIONÍSIO, L. M. Avaliação de parâmetros plaquetários e marcadores relacionados à angiogênese nas síndromes hipertensivas gestacionais. tede2.uepg.br, 22 set. 2022.
- DURMUS, E. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2015.

Dzirba, T.A. et al. Análise comparativa de contagens de plaquetas entre metodologias de impedância e óptica em amostras de sangue de indivíduos hospitalizados. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/analise-comparativa-de-contagens-de-plaquetas-entre-metodologias-de-impedancia-e-optica-em-amostras-de-sangue-de-individuos-hospitalizados/>>. Acesso em: 27 mar. 2023.

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, ago. 2010.

GABBAY, M.; CESARINI, P. R.; DIB, S. A. Type 2 diabetes in children and adolescents: literature review. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 3, p. 201–8, 15 maio 2003.

GAUER, R. L.; BRAUN, M. M. Thrombocytopenia. **American Family Physician**, v. 85, n. 6, p. 612–622, 15 mar. 2012.

GOMES, B. F.; ACCARDO, C. DE M.. Immunoinflammatory mediators in the pathogenesis of diabetes mellitus. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 1, p. eRB4596, 2019.

GHAFAR, M. et al.. Associação de grupos sanguíneos/Rh e diabetes mellitus na cidade de Karachi, Paquistão. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 84, p. e252952, 2024.

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, 2002.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 10th edition**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf>.

JACKSON, S. R.; CARTER, J. M. Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. **Blood Reviews**, v. 7, n. 2, p. 104–113, jun. 1993.

JESUDASON, D. R. et al. Macrovascular Risk and Diagnostic Criteria for Type 2 Diabetes: Implications for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. **Diabetes Care**, v. 26, n. 2, p. 485–490, 1 fev. 2003.

KODIATTE, T. A. et al. Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 4, n. 01, p. 005–009, jan. 2012.

LI, X. et al. Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–6, 30 out. 2019.

LIANG, Q. et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. v. 25, n. 6, p. 433–438, 14 ago. 2014.

LOPES, M. **Importância da Razão Neutrófilo/Linfócito no Cancro Oral**. Dissertação (Mestre em Medicina Dentária)- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2018.

MAHAN et al. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 13 ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2013.

MALUF, C.B. **INTERVALOS DE REFERÊNCIA DOS PARÂMETROS DE VOLUME PLAQUETÁRIO: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO -MINAS GERAIS (ELSA-MG)**. Dissertação. (Mestre em patologia)- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais . Minas Gerais, 2011.

MARTINS, E. C. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, p. 63–70, 2019.

MENDES, B. et al. Comparação das razões neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos. **Einstein**, São Paulo, v.17. n.1, p. 1-5, jun. 2019.

OLIVEIRA, A.B. Academia de Ciência e Tecnologia. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/padronizacoes_hemato/10.pdf>.

PINTO, C.; BARROS, C.; COSTA, E. **ÍNDICES PLAQUETÁRIOS EM DOENTES INFECTADOS COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E COM TROMBOCITOPENIA**. [s.l: s.n.]. 2008. Disponível em: <<https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/638/1/Indices%20P%5b1%5d...pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

RODRIGUES, B. R.; FRANÇA, H. H.; MAIELLO, J. R.; CLIQUET, M. G. Análise do volume plaquetário médio (VPM) em pacientes com doença arterial coronariana. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 192–197, 2013. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/8901>. Acesso em: 11 abr. 2023.

SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD. BC-5000 Auto Hematology Analyzer Operator's Manual.**Shenzhen**: [s.n.], 2013.

SIQUEIRA, A. F. A.; ALMEIDA-PITITTO, B. DE; FERREIRA, S. R. G. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 257–267, 1 mar. 2007.

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.

SOARES, A. L. et al. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 482–488, 2010.

SOUSA, D. V. et al. INDICAÇÕES CLÍNICAS DOS ÍNDICES PLAQUETÁRIOS. **CIPEEX**, v. 2, p. 1217–1218, 2018.

SOWERS, J. R.; EPSTEIN, M.; FROHLICH, E. D. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease. **Hypertension**, v. 37, n. 4, p. 1053–1059, abr. 2001.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, jun. 2008.

TEFFERI, A.; HANSON, C. A.; INWARDS, D. J. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 80, n. 7, p. 923–936, jul. 2005.

TSAI, Y.-J.; WU, M.-P.; HSU, Y.-W. Emerging health problems among women: Inactivity, obesity, and metabolic syndrome. **Gynecology and Minimally Invasive Therapy**, v. 3, n. 1, p. 12–14, 1 fev. 2014.

VARGAS, Tatiane. Diabetes atinge mais mulheres do que homens no Brasil. Fiocruz, 2012. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/30560#:~:text=Dados%20do%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde,%2C5%25%20sofrem%20com%20diabetes>. Acesso em: 6 junho 2023.

VOZAROVA, B. et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 2, p. 455–461, 1 fev. 2002.

WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation.; 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf>. Acesso em: 7, jun. 2023.

WIWANITKIT, V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: **Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 10, n. 2, p. 175–178, 1 abr. 2004.

YANG, A.; PIZZULLI, L.; LÜDERITZ, B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. **Thrombosis Research**, v. 117, n. 4, p. 371–377, jan. 2006.

YAZICI, M. et al. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. **Platelets**, v. 20, n. 1, p. 58–63, jan. 2009.

YOSHIZAWA, D. et al. 8o CONEX -Encontro Conversando sobre Extensão na UEPG 3o EAEX -Encontro Anual de Extensão Universitária ESTUDO DAS RAZÕES NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS E PLAQUETAS- LINFÓCITOS EM PACIENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<https://siseve.apps.uepg.br/storage/eaexconex2020/156_D%C3%A9bora_Hiromi_Yoshizawa-160099531813943.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2023.

BEM, Andreza Fabro de; KUNDE, Juliana. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, jun. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1676-24442006000300007>. Acesso em: 17 jun. 2023.

KIM, C. Does Menopause Increase Diabetes Risk? Strategies for Diabetes Prevention in Midlife Women. **Women's Health**, v. 8, n. 2, p. 155–167, mar. 2012.

MALTA, D. C. et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

PANAROTTO, D.; ROBERTO TELES, A.; VERDI SCHUMACHER, M. FATORES ASSOCIADOS AO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2. **Rev Assoc Med Bras**, p. 314–21, 2008.

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 Medical Journal**, v. 49, n. 2, p. 114–116, 1 fev. 2008.

ANEXO A – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, DUARAN LOPES DE SOUSA Chefe do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT), fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes, autorizo o(a) pesquisador(a) DANIELA NASCIMENTO DA SILVA a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo "PERFIL DE ÍNDICES PLAQUETÁRIOS EM PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO ESCOLA DE FORTALEZA".

Fortaleza, 02 de maio de 2022.

Duaran Lopes de Sousa
Vice-Chefe Lact

Dra. RENATA DE SOUSA ALVES