

Proporção entre o Volume Plaquetário Médio e a Largura de Distribuição das Plaquetas: O Parâmetro Plaquetário mais Eficaz no Fechamento do Canal Arterial

Mean Platelet Volume to Platelet Distribution Width Ratio: The Most Effective Platelet Parameter in the Closer of Ductus Arteriosus

Ufuk Cakir¹  e Cuneýt Tayman¹

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Health Sciences University, Ankara Bilkent City Hospital,¹ Ankara – Turquia

Resumo

Fundamento: O papel das plaquetas e dos índices plaquetários no fechamento do canal arterial em bebês prematuros ainda é controverso. Nosso objetivo foi determinar se a contagem de plaquetas e todos os índices relacionados às plaquetas são eficazes no fechamento do canal arterial patente (PDA).

Objetivos: Características demográficas, morbidades de prematuridade e índices plaquetários foram comparados entre grupos com e sem PDA hemodinamicamente significativa (hsPDA).

Métodos: Dados de prematuros com idade gestacional <30 semanas foram avaliados retrospectivamente. Todos os dados relacionados às plaquetas foram registrados a partir do hemograma completo nas primeiras 24 horas de todos os pacientes. A análise estatística foi realizada nos dados obtidos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Um total de 1151 pacientes foram incluídos no estudo, incluindo 426 pacientes no grupo hsPDA e 725 pacientes no grupo não-hsPDA. Os parâmetros plaquetários volume plaquetário médio (VPM), VPM/plaquetcrit (PCT), VPM/largura de distribuição plaquetária (PDW), massa plaquetária (MP), largura de distribuição de hemácias (RDW) foram considerados significativamente menores no grupo hsPDA em comparação ao grupo não-hsPDA ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,015$ e $p < 0,001$, respectivamente). A razão VPM/PDW com o maior valor de AUC (0,748) foi considerada o parâmetro mais valioso na estimativa do fechamento da PDA.

Conclusões: A relação VPM/PDW foi considerada o parâmetro mais valioso para a predição de hsPDA entre todos os índices plaquetários.

Palavras-chave: Volume Plaquetário Médio; Permeabilidade do Canal Arterial; Plaquetas; Recém-Nascido Prematuro.

Abstract

Background: The role of platelets and platelet indices in the closure of the ductus arteriosus in premature infants is still controversial. We aimed to determine whether the platelet count and all platelet-related indices are effective on the closer of patent ductus arteriosus (PDA).

Objectives: Demographic characteristics, prematurity morbidities, and platelet indices were compared between groups with and without hemodynamically significant PDA (hsPDA).

Methods: Data of premature infants with a gestational age of <30 weeks were evaluated retrospectively. All platelet-related data were recorded from the complete blood count in the first 24 hours of all patients. The statistical analysis was performed on the obtained data. A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 1151 patients were included in the study, including 426 patients in the hsPDA group and 725 patients in the non-hsPDA group. Platelet parameters mean platelet volume (MPV), MPV/ plateletcrit (PCT), MPV/ platelet distribution width (PDW), platelet mass (PM), red cell distribution width (RDW) values were found to be significantly lower in the hsPDA group compared to the non-hsPDA group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.015$, and $p < 0.001$, respectively). MPV/PDW ratio with the highest AUC value (0.748) was found to be the most valuable parameter in estimating the closer of PDA.

Correspondência: Ufuk Cakir •

Health Sciences University, Neonatal Intensive Care Unit, Ankara Bilkent City Hospital, Universiteler Neighbourhood – 1604 Street. Neonatal clinic, Ankara – Turquia
E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Artigo recebido em 26/09/2024, revisado em 15/01/2025, aceito em 05/02/2025

Editor responsável pela revisão: Vitor Guerra

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240635>

Conclusions: The MPV/PDW ratio was found to be the most valuable parameter for the prediction of hsPDA among all platelet indices.

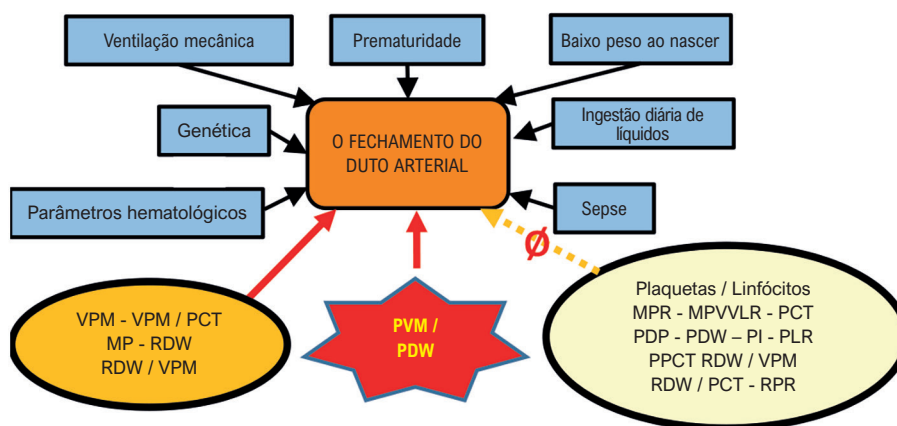
Keywords: Mean Platelet Volume; Patent Ductus Arteriosus; Blood Platelets; Premature Infant.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Proporção entre o Volume Plaquetário Médio e a Largura de Distribuição das Plaquetas: O Parâmetro Plaquetário mais Eficaz no Fechamento do Canal Arterial



ABC Cardiol
Arquivos Brasileiros de Cardiologia



MPR: razão volume plaquetário médio para plaquetas; VPM: volume plaquetário médio; MPV/PCT: razão volume plaquetário médio para plaquetócrito; MPV/PDW: razão volume plaquetário médio para largura de distribuição plaquetária; MPV/LR: razão volume plaquetário médio para linfócitos; PCT: plaquetócrito; PDP: razão largura de distribuição plaquetária para contagem plaquetária; PDW: largura de distribuição plaquetária; PDW/PCT: razão largura de distribuição plaquetária para plaquetócrito; PI: índice plaquetário; MP: massa plaquetária; PLR: razão plaquetas para linfócitos; PPCT: razão contagem de plaquetas para PCT; RDW: largura de distribuição de células vermelhas; RDW/MPV: razão largura de distribuição de células vermelhas para volume plaquetário médio; razão RDW/PCT: razão largura de distribuição de células vermelhas para plaquetócrito; RPR: razão largura de distribuição de células vermelhas para plaquetas.

Arq Bras Cardiol. 2025; 122(5):e20240635

Resumo dos resultados do nosso estudo.

Introdução

O canal arterial (DA) é um componente essencial do sistema circulatório durante a vida fetal. Ele conecta a artéria pulmonar principal à aorta descendente e desvia o débito ventricular dos pulmões para a aorta.¹ A falha no fechamento do DA após o nascimento é definida como canal arterial patente (PDA) e geralmente está associada a um shunt da esquerda para a direita. Em bebês prematuros, o PDA hemodinamicamente significativo (hsPDA) pode levar a complicações cardiopulmonares graves, como sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo, edema pulmonar, complacência pulmonar prejudicada e má perfusão abdominal-renal devido ao roubo ductal. Causa um aumento na morbidade prematura nos dias pós-natais subsequentes.² O fechamento do DA é um enigma elusivo com fisiopatologia complexa e consequências clínicas que os neonatologistas enfrentam há décadas.³ Portanto, é crucial entender os mecanismos que contribuem para o fechamento do DA para fornecer cuidados especiais para prematuros em risco.²

Echtler et al. relataram pela primeira vez que as plaquetas foram eficazes no fechamento ductal em camundongos. Eles mostraram que as plaquetas foram direcionadas ao endotélio ductal em minutos após o nascimento, formando um tampão plaquetário e contribuindo para a remodelação ductal. Além disso, os autores relataram que a disfunção

plaquetária afeta o fechamento do DA. Esses resultados mostram que as plaquetas desempenham um papel muito importante no fechamento do DA.⁴ Esses resultados lançam luz sobre estudos que avaliam a relação potencial entre a contagem de plaquetas e a presença de PDA no campo da neonatologia. No entanto, a significância clínica das plaquetas no fechamento do DA ainda é controversa e não foi confirmada in vivo.² Estudos que avaliam a relação entre diferentes formulações de índices plaquetários, contagem plaquetária, funções plaquetárias e hsPDA são muito limitados. Os achados de estudos anteriores sobre índices plaquetários e PDA foram inconsistentes ou mesmo contraditórios, possivelmente devido às diferenças nos desenhos de estudo, protocolos de tratamento e definição de hsPDA.⁵⁻¹⁰ O aumento no número de estudos e a inclusão de outros parâmetros plaquetários forneceram mais dados para meta-análises. No entanto, a evidência para a relação entre plaquetas e PDA ainda é limitada devido à heterogeneidade clínica e estatística significativa entre diferentes estudos.^{2,3} Considerando a falta de estudos anteriores, não há estudo avaliando a relação entre todos os parâmetros relacionados às plaquetas e suas proporções entre si e PDA. Portanto, objetivamos avaliar a relação entre todos os parâmetros plaquetários e PDA, e a previsibilidade de possíveis parâmetros plaquetários relacionados a PDA.

Métodos

Desenho do estudo e seleção de pacientes

Nosso estudo foi conduzido retrospectivamente em bebês prematuros com idade gestacional (IG) <30 semanas que foram hospitalizados na unidade de terapia intensiva neonatal entre dezembro de 2018 e dezembro de 2022. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos do hospital. Bebês com grandes anormalidades congênitas, cardiopatia congênita, asfixia perinatal, morte nos primeiros três dias após o nascimento (sem o diagnóstico de PDA) e idade gestacional ≥ 30 semanas foram excluídos do estudo. Características demográficas, morbidades devido à prematuridade e parâmetros de hemograma completo dos pacientes foram registrados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: hsPDA e não hsPDA. A aprovação ética foi obtida do comitê de ética local do nosso hospital.

Variáveis demográficas e resultados clínicos

Peso ao nascer (PN), IG, esteroides pré-natais, sexo, displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV, estágio ≥ 3), enterocolite necrosante (ECN, estágio > 2), síndrome do desconforto respiratório (SDR), taxas de retinopatia da prematuridade (ROP), hsPDA e sepse foram registrados.

Definição de morbidades relacionadas à prematuridade

DBP foi definida como pacientes que necessitavam de <30% de oxigênio (moderado), $\geq 30\%$ de oxigênio ou suporte de pressão positiva (grave) em 36 semanas de idade corrigida pós-menstrual.¹¹ Pacientes com HIV estágio ≥ 3 detectado por ultrassonografia transfontanelar foram definidos como HIV grave.¹² Aqueles com ECN estágio ≥ 2 , de acordo com achados clínicos e laboratoriais, foram registrados.¹³ Os pacientes foram definidos como RDS em caso de necessidade de surfactante.¹⁴ Pacientes com sepse clínica e cultura positiva foram inscritos.¹⁵ Pacientes diagnosticados com ROP no exame de retina e tratados foram registrados.¹⁶ Pacientes com e sem hsPDA foram inscritos.

Determinação de persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa

O exame ecocardiográfico Doppler foi rotineiramente realizado em recém-nascidos prematuros na septuagésima segunda hora após o nascimento com um transdutor GE Vivid 7 Pro, 10S (GE Healthcare, Salt Lake City, UT, EUA) por um cardiologista pediátrico. Com base nos achados ecocardiográficos, a hsPDA foi definida como um diâmetro ductal interno de $\geq 1,5$ mm e/ou com uma relação átrio esquerdo (AE)/raiz aórtica (AO) $\geq 1,5$. Os pacientes foram definidos como não-hsPDA se o diâmetro interno ductal fosse $< 1,5$ mm e/ou a relação átrio esquerdo/raiz aórtica fosse $< 1,5$, ou se nenhuma PDA fosse detectada. Os pacientes com hsPDA no acompanhamento ecocardiográfico foram tratados com ligadura farmacológica (anti-inflamatórios não esteroides) ou cirúrgica (se o tratamento médico falhasse).¹⁷

Análise de Hemograma Completo e Índices de Plaquetas

Amostras de sangue foram obtidas por meio da veia periférica nas primeiras 24 horas após o parto.⁷ Amostras de sangue foram coletadas em tubos de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A contagem de plaquetas ($103 \mu/L$), o volume plaquetário médio (VPM, fL), a largura de distribuição plaquetária (PDW, %), o plaquetário crítico (PCT, %), a largura de distribuição de hemácias (RDW, %) e a contagem de linfócitos ($103 \mu/L$) foram analisados pelo hemocítômetro automático Cell-Dyn 3700 (Abbott, Abbott Park, IL, EUA). Depois disso, foram contadas a razão volume plaquetário médio/plaquetas (MPR), razão volume plaquetário médio/plaquetário crítico (VPM/PCT), razão volume plaquetário médio/largura de distribuição plaquetária (VPM/PDW), razão volume plaquetário médio/linfócito (MPVLR), razão largura de distribuição plaquetária/contagem plaquetária (PDP), razão largura de distribuição plaquetária/plaquetário crítico (PDW/PCT), índice plaquetário (VPM x PDW/contagem plaquetária x PCT), massa plaquetária (MP: contagem plaquetária x VPM), razão plaquetária/linfócito (PLR), razão contagem plaquetária/PCT (PPCT), razão largura de distribuição de hemácias/volume plaquetário médio (RDW/VPM) e razão largura de distribuição de hemácias/plaquetas (RPR). Variáveis demográficas, desfechos clínicos e índices plaquetários foram comparados entre grupos com hsPDA e não-hsPDA.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Métodos analíticos Kolmogorov-Smirnov e visual (histograma e gráficos de probabilidade) foram usados para avaliar a distribuição de todas as variáveis. A associação entre grupos para variáveis categóricas foi avaliada usando o teste qui-quadrado não pareado. O teste U de Mann-Whitney foi usado para a análise de variáveis contínuas, conforme apropriado. Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram expressas como frequência. A análise das características operacionais do receptor (ROC) foi realizada para variáveis significativas. Após a análise ROC, a área sob a curva (AUC) e o intervalo de confiança (IC) de 95% da AUC foram calculados. Valores de limiar foram calculados para os parâmetros eficazes no fechamento ductal. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram determinados para valores de limiar. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O tamanho da amostra foi introduzido para o desfecho primário como fechamento ductal; 117 pacientes em cada grupo teriam 80% de poder para detectar uma diferença de 25% entre os grupos (de 60 a 85%) na porcentagem de fechamentos permanentes, usando um teste χ^2 bilateral corrigido pela continuidade em um nível de significância de 0,05.

Resultados

Durante o período do estudo, 1294 pacientes foram avaliados. De acordo com os critérios de exclusão do nosso estudo, 143 pacientes foram excluídos. Um total de 1151 pacientes foram incluídos no estudo com base nos critérios de inclusão. A IG média de todos os pacientes foi de $28,2 \pm 1,2$ semanas, e o PN

médio foi de 1072 ± 231 g. 426 (37%) pacientes foram incluídos no grupo hsPDA, e 725 (63%) pacientes foram incluídos no grupo não-hsPDA. IG ($28,1 \pm 1,2$ semanas) e PN (1067 ± 227 g) no grupo hsPDA foram semelhantes a IG ($28,3 \pm 1,1$ semanas) e PN (1080 ± 232 g) no grupo não-hsPDA ($p > 0,05$). A frequência de DBP, HIV, RDS e ROP no grupo hsPDA foi significativamente maior do que no grupo não-hsPDA ($p < 0,05$). Os achados foram semelhantes entre os grupos em termos de esteroides pré-natais, gênero, ECN e sepse ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Em termos de parâmetros plaquetários, incluindo VPM, VPM/PCT, VPM/PDW, MP e RDW, os valores foram significativamente menores no grupo hsPDA do que no grupo não-hsPDA ($p < 0,05$). O valor RDW/VPM no grupo hsPDA foi significativamente maior do que no grupo não-hsPDA ($p < 0,05$) (Tabela 2, Figura 1). Todos os outros parâmetros plaquetários (MPR, MPVLR, PCT, PDP, PDW, PDW/PCT, MP, PI, PLR, RDW/VPM, RPR, RDW/PCT e PPCT) foram semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 2).

A análise ROC foi realizada para avaliar a previsibilidade de VPM, VPM/PCT, VPM/PDW, MP, RDW e RDW/VPM. Valores de AUC, em ordem do maior para o menor: VPM/PDW, VPM, RDW/VPM, RDW, VPM/PCT e MP. Os resultados da análise ROC desses parâmetros (AUC, IC, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e valores-p) são mostrados na Tabela 3, e os gráficos são mostrados na Figura 2.

Discussão

Resultados semelhantes ou conflitantes foram obtidos em estudos anteriores avaliando a relação entre contagem de plaquetas, contagem de linfócitos, VPM, MPR, PCT, PDW, MP, PLR, RDW, RPR e hsPDA.^{5-10,18-20} A relação entre os valores de VPM/PDW, MPVLR, VPM/PCT, PDP, PDW/PCT, PI e RDW/VPM e hsPDA não foi avaliada antes. Em nossos resultados, nenhum efeito da contagem de plaquetas, contagem de linfócitos, MPR, PCT, PDW, PLR, MPVLR, PDP, PDW/PCT, PI e RPR no hsPDA foi detectado. Descobrimos que VPM, VPM/PDW, RDW, MP e VPM/PCT baixos e RDW/VPM altos foram associados ao hsPDA. A razão VPM/PDW com o maior valor de AUC (0,748) seguido por VPM (0,720) foram considerados os parâmetros mais valiosos na predição de hsPDA. Além disso, PPCT e RDW/PCT, que são parâmetros plaquetários, não foram avaliados anteriormente como fatores diagnósticos ou prognósticos em nenhuma doença. Pela primeira vez, descobrimos que PPCT e RDW/PCT não estavam associados a hsPDA.

O processo de fechamento do DA após o nascimento ocorre como resultado de uma série complexa de mecanismos. Como as plaquetas têm muitas interações inflamatórias e imunológicas com células endoteliais, a contagem de plaquetas e os parâmetros devem ser examinados para entender os mecanismos de fechamento ductal.² Akar et al. e Meinard et al. mostraram que a baixa contagem de plaquetas aumenta o risco de hsPDA.^{10,21} No entanto, paralelamente aos nossos resultados, outros estudos mostraram que o número de plaquetas não estava associado ao hsPDA.^{8,9} Embora a relação entre baixa contagem de plaquetas e hsPDA tenha sido demonstrada em camundongos, essa relação não foi finalizada em humanos devido a possíveis diferenças estruturais e fisiológicas ductais entre humanos e animais.⁴ Portanto, o efeito de outros índices plaquetários no DA deve ser investigado.

Tabela 1 – Variáveis demográficas e morbidades da prematuridade

Características do paciente	não-hsPDA (n=725)	hsPDA (n=426)	Valor-p
Semana gestacional, ^a	28,3 $\pm$ 1,1	28,1 $\pm$ 1,2	0,101
Peso ao nascer, g ^a	1080 $\pm$ 232	1067 $\pm$ 227	0,074
Esteróide pré-natal, n (%)	530 (73,1)	298 (69,9)	0,303
Gênero masculino, n (%)	386 (53,2)	208 (48,8)	0,148
DBP, n (%)	62 (8,5)	115 (26,9)	<0,001*
HIV, n (%)	39 (5,4)	58 (13,6)	<0,001*
ECN, n (%)	15 (2,1)	10 (2,3)	0,763
RDS, n (%)	148 (20,4)	140 (32,8)	<0,001*
ROP, n (%)	43 (5,9)	55 (12,9)	<0,001*
Sepse, n (%)	297 (40,9)	170 (39,9)	0,741

^amédia $\pm$ desvio padrão. * $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolite necrosante; hsPDA: persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa; SDR: síndrome do desconforto respiratório; ROP: retinopatia da prematuridade.

Acredita-se que a PCT, um fator relacionado às plaquetas que pode afetar o fechamento do DA, pode estar associada à hsPDA.²² No entanto, embora o valor da PCT possa ser menor na hsPDA, há evidências mostrando que esse valor não está relacionado à hsPDA.^{5,8} Bekmez et al. descobriram que a PCT era baixa e a RPR era alta na hsPDA, e relataram que a PDW não afetou o fechamento ductal.⁵ Em um estudo de recém-nascidos de 64 casos, foi relatado que a PLR foi significativamente maior no grupo hsPDA. Embora tenha sido relatado no mesmo estudo que a contagem de linfócitos era menor em pacientes com hsPDA, nossos resultados não corroboraram esses dados.²³ No entanto, a diferença em nossos resultados pode ser devido ao fato de que a frequência de sepse foi semelhante em nossos grupos de estudo, e o número de pacientes e GA foram diferentes em outros estudos daqueles em nosso estudo.

Foi relatado que os valores de MPVLR e PLR são maiores em pacientes com aneurisma da aorta torácica no departamento de emergência em comparação ao grupo controle saudável.²⁴ Com base nessa doença vascular, nenhum efeito desses parâmetros sobre hsPDA foi encontrado em nossos pacientes que foram avaliados para MPVLR e PLR. Foi relatado que os valores de PI, PDW/PCT, PDP e VPM/PCT de 40 pacientes pediátricos que morreram no hospital foram maiores do que os do grupo controle, e esses valores podem ser usados como um fator prognóstico.²⁵ O efeito desses parâmetros sobre PDA não foi avaliado. Em nosso estudo, os valores de PI, PDW/

Tabela 2 – Parâmetros plaquetários de acordo com canal arterial patente hemodinamicamente significativo

Parâmetros	não-hsPDA (n=725)	hsPDA (n=426)	Valor-p
Contagem de plaquetas ($10^3 \mu/L$) ^a	233 ± 85	243 ± 109	0,105
Linfócitos ($10^3 \mu/L$) ^a	9,35 ± 8,11	13,7 ± 10,37	0,204
MPR, ^a	0,042 ± 0,02	0,040 ± 0,02	0,146
VPM, (fL) ^a	8,40 ± 0,93	7,65 ± 0,85	<0,001*
VPM/PCT, ^a	52,40 ± 22,49	47,11 ± 20,65	<0,001*
VPM/PDW, ^a	0,62 ± 0,10	0,53 ± 0,09	<0,001*
MPVLR, ^a	1,40 ± 1,18	1,26 ± 1,19	0,057
PCT, (%) ^a	0,186 ± 0,070	0,179 ± 0,056	0,094
PDP, ^a	0,070 ± 0,038	0,072 ± 0,053	0,569
PDW, (%) ^a	13,99 ± 2,03	14,20 ± 2,10	0,103
PDW/PCT, ^a	87,17 ± 38,55	87,67 ± 43,97	0,848
PI, ^a	4,38 ± 3,86	4,00 ± 3,55	0,273
MP ^a	1944 ± 688	1834 ± 756	0,015*
PLR, ^a	37,87 ± 29,95	40,49 ± 30,54	0,246
PPCT, ^a	1306 ± 299	1312 ± 344	0,754
RDW, (%) ^a	16,23 ± 1,56	15,71 ± 1,71	<0,001*
RDW/VPM, ^a	1,95 ± 0,25	2,07 ± 0,32	<0,001*
RDW/PCT, ^a	101,01 ± 43,51	96,85 ± 45,50	0,129
RPR, ^a	0,081 ± 0,042	0,079 ± 0,056	0,593

^amédia ± desvio padrão, *P<0,05 foi considerado estatisticamente significativo. hsPDA: persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa; MPR: razão volume plaquetário médio/plaquetas; VPM: volume plaquetário médio; VPM/PCT: razão volume plaquetário médio/plaquetário crítico; VPM/PDW: razão volume plaquetário médio/largura de distribuição plaquetária; MPVLR: razão volume plaquetário médio/linfócito; PCT: plaquetário crítico; PDP: razão largura de distribuição plaquetária/contagem plaquetária; PDW: largura de distribuição plaquetária; PDW/PCT: razão largura de distribuição plaquetária/plaquetário crítico; PI: índice plaquetário; MP: massa plaquetária; PLR: razão plaquetária/linfócito; PPCT: razão contagem plaquetária/PCT; RDW: largura de distribuição de hemácias; RDW/VPM: razão largura de distribuição de hemácias/volume plaquetário médio; razão RDW/PCT: razão largura de distribuição de hemácias/plaquetário crítico; RPR: razão largura de distribuição de hemácias/plaquetário.

PCT e PDP foram semelhantes entre os grupos, enquanto os valores de VPM/PCT foram significativamente menores no grupo hsPDA. Esses parâmetros podem ser usados para o acompanhamento e diagnóstico de hsPDA.

Resultados conflitantes foram relatados em relação ao efeito do MP no hsPDA.⁶⁻¹⁰ Por outro lado, o MP foi menor no grupo com hsPDA em nosso estudo. Um estudo anterior não relatou associação entre RDW e hsPDA. No entanto, descobrimos que o baixo RDW foi associado ao hsPDA. Os diferentes resultados entre RDW e hsPDA podem ser devidos ao fato de que o RDW é afetado pela inflamação.²⁰ Em adultos, foi demonstrado que o RDW/VPM aumenta em correlação com a inflamação em pacientes com apendicite complicada.²⁶ Em nosso estudo, o RDW/VPM foi significativamente maior em pacientes com hsPDA. Este resultado pode sugerir que este parâmetro pode mostrar inflamação no hsPDA e também pode ser usado no acompanhamento do hsPDA.

Em alguns estudos, nenhuma relação foi encontrada entre hsPDA e valor de VPM. Nesses estudos, o número de pacientes foi menor do que nossa população de pacientes, e eles tinham diferentes IG.^{5-8,10} Em um estudo com um número maior de pacientes, incluindo 481 bebês prematuros, uma correlação significativa foi encontrada entre baixo VPM e a presença de hsPDA. No mesmo estudo, o valor de AUC para VPM foi de 0,634, e o valor de corte foi <7,85 fL.²⁰ No entanto, meta-análises relataram que VPM e PDW não estão associados com PDA. O principal problema dos estudos incluídos na meta-análise é que os pacientes têm heterogeneidade em termos de IG, PN, tempo de hemograma completo e número de pacientes.^{1,3,22} No entanto, embora tanto o VPM quanto o PDW forneçam informações sobre a atividade das plaquetas, a relação com a PDA ainda não está clara.¹ Em nosso estudo, encontramos valores significativamente menores de VPM e VPM/PDW no grupo com hsPDA em comparação ao grupo sem hsPDA. O valor de VPM/PDW (nível de corte: ≤0,54) mostrou ser o parâmetro plaquetário com o maior valor de AUC e o maior poder preditivo de hsPDA. Além disso, o VPM (nível de corte: ≤7,8 fL) foi considerado o segundo valor com o poder preditivo de hsPDA. Nossos resultados lançam luz sobre a relação entre VPM, PDW, atividade plaquetária e PDA.

Há uma deterioração das funções plaquetárias devido à imaturidade e doença crítica em bebês prematuros. Essas condições podem afetar o fechamento ductal.^{6,7} Portanto, usar parâmetros relacionados ao volume e distribuição plaquetária no hemograma completo pode ser uma abordagem facilmente acessível e de baixo custo para a previsibilidade de hsPDA. Em nosso estudo, foi descoberto que o menor volume de plaquetas, ou seja, o menor valor de VPM, aumentou o risco de hsPDA. A razão para isso é que plaquetas maiores (maior VPM) são mais propensas a reações protrombóticas e podem, em última análise, ser eficazes como um fator facilitador para o fechamento ductal.⁶ Além disso, plaquetas maiores e mais jovens são enzimaticamente e metabolicamente mais ativas do que as menores. Portanto, elas têm mais efeitos trombóticos.^{7,9} Em outras palavras, o VPM atua como um marcador de ativação plaquetária.²⁷ Portanto, como em nossos resultados, à medida que o VPM diminui, o fechamento ductal pode ser afetado adversamente e o risco de hsPDA pode aumentar.

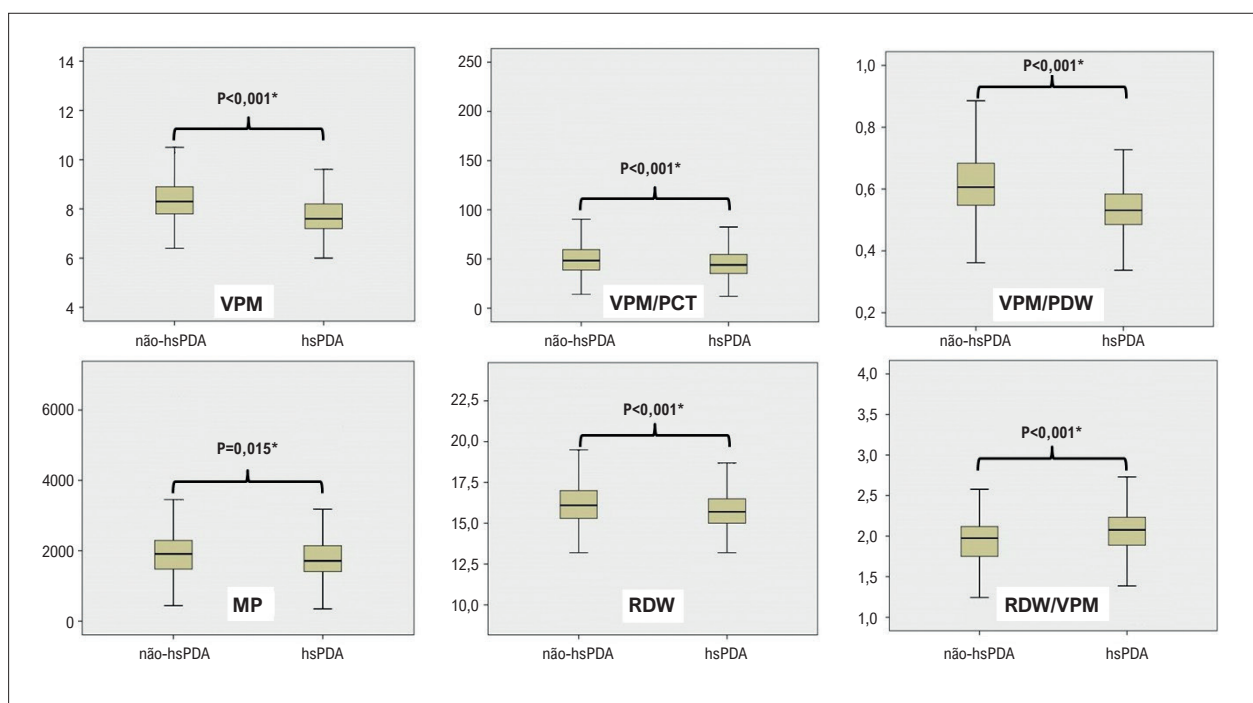


Figura 1 – Índices de persistência do canal arterial e plaquetas hemodinamicamente significativos. * $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. hsPDA: persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa; VPM: volume plaquetário médio; VPM/PCT: razão volume plaquetário médio/plaquetário crítico; VPM/PDW: razão volume plaquetário médio/largura de distribuição plaquetária; MP: massa plaquetária; RDW: largura de distribuição de hemácias; RDW/VPM: razão largura de distribuição de hemácias/volume plaquetário médio.

Tabela 3 – Análise da curva de operação do receptor dos parâmetros plaquetários

Parâmetros	AUC	Intervalo de confiança de 95%	Nível de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor-p
VPM (fL)	0,720	0,693-0,746	$\leq 7,80$	71	74	54	76	0,0001*
VPM/PCT	0,580	0,550-0,608	$\leq 43,78$	50	64	45	68	0,0001*
VPM/PDW	0,748	0,722-0,773	$\leq 0,54$	78	88	60	77	0,0001*
MP	0,561	0,532-0,592	≤ 1807	58	55	43	69	0,0004*
RDW (%)	0,587	0,557-0,615	$\leq 15,70$	54	60	44	69	0,0001*
RDW/VPM	0,621	0,592-0,649	$> 2,05$	49	73	51	71	0,0001*

* $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. AUC: área sob a curva; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPM: volume plaquetário médio; VPM/PCT: razão entre volume plaquetário médio e plaquetcrit; VPM/PDW: razão entre volume plaquetário médio e largura de distribuição plaquetária; MP: índice de massa plaquetária; RDW: largura de distribuição de hemácias; RDW/VPM: razão entre largura de distribuição de hemácias e volume plaquetário médio.

PDW é um indicador de liberação de plaquetas ativadas, variação no tamanho das plaquetas e ativação. Durante a ativação plaquetária, as plaquetas mudam de forma para obter uma superfície maior. Assim, o VPM e o PDW aumentam. Portanto, o uso combinado de VPM e PDW pode demonstrar de forma mais eficiente a ativação da coagulação.^{22,27} De acordo com a hipótese do papel das plaquetas no fechamento

do DA, um maior grau de ativação plaquetária e, portanto, maior PDW é esperado em bebês sem PDA. No entanto, devido à heterogeneidade dos grupos mencionados em uma meta-análise publicada recentemente, o efeito do PDW no PDA não pôde ser demonstrado.³

Há resultados conflitantes em estudos que avaliam a relação entre VPM sozinho ou PDW sozinho e hsPDA.^{6-10,20}

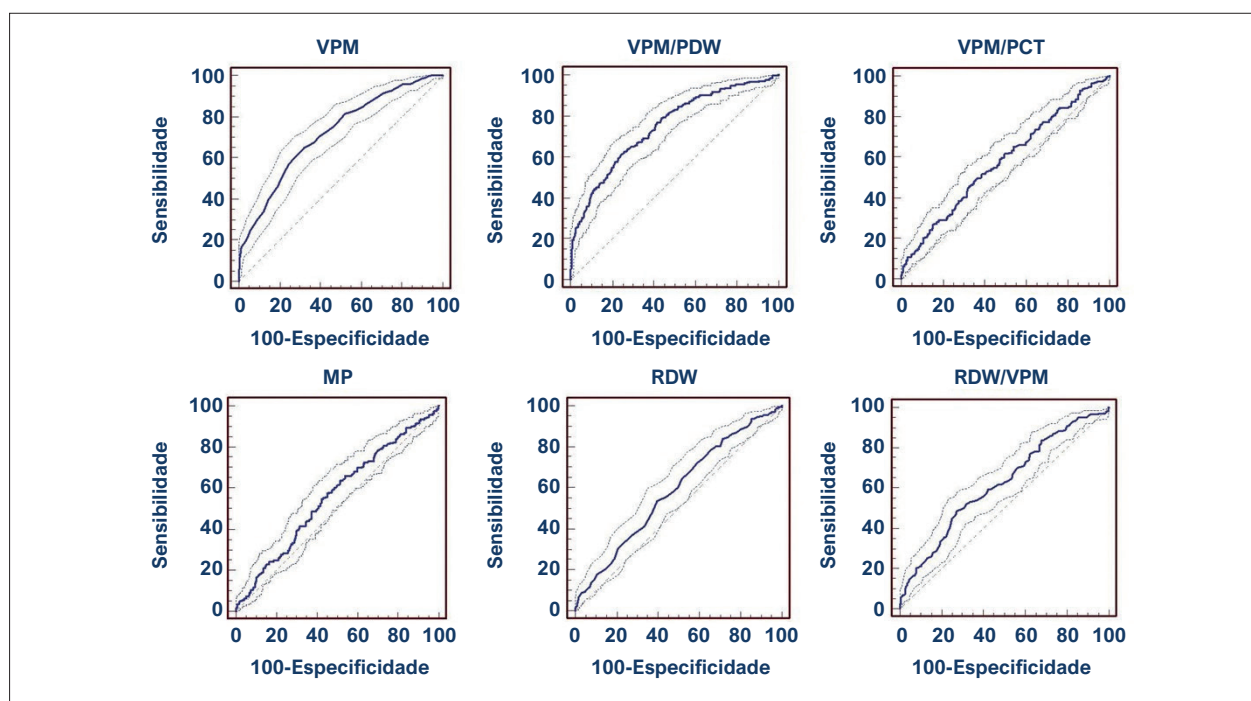


Figura 2 – Curvas características de operação do receptor para canal arterial patente hemodinamicamente significativo usando parâmetros plaquetários. VPM: volume plaquetário médio; VPM/PCT: razão volume plaquetário médio/plaquetário crítico; VPM/PDW: razão volume plaquetário médio/largura de distribuição plaquetária; MP: massa plaquetária; RDW: largura de distribuição de hemácias; RDW/VPM: razão largura de distribuição de hemácias/volume plaquetário médio.

Em nosso estudo, o VPM foi encontrado menor em bebês com hsPDA. Embora o PDW tenha sido alto no grupo hsPDA, essa elevação não foi significativa. Portanto, de acordo com nossos resultados, o PDW sozinho não foi um marcador valioso para a previsibilidade de hsPDA. Antes do nosso estudo, o efeito do VPM/PDW no hsPDA era desconhecido. Descobrimos que o VPM/PDW foi superior e o parâmetro mais forte em comparação ao VPM sozinho na preditividade de hsPDA. Antić et al. relataram que o VPM/PDW foi semelhante entre os grupos em crianças com e sem apendicite complicada com inflamação grave.²⁶ No entanto, Fan et al. mostraram que o VPM/PDW foi menor em pacientes com perfuração de úlcera duodenal em comparação ao grupo controle.²⁸ Esses resultados mostraram que em algumas doenças, incluindo hsPDA, a forma e a distribuição das plaquetas, em vez de seu número, podem refletir mais efetivamente as funções plaquetárias.^{1,22,27}

Além do número considerável de pacientes em nosso estudo, ele traz limitações devido à sua natureza retrospectiva e unicêntrica. No presente estudo, os parâmetros plaquetários foram calculados apenas nos valores do hemograma completo obtido nas primeiras 24 horas. Portanto, os índices plaquetários não puderam ser avaliados no acompanhamento e monitoramento da resposta ao tratamento da hsPDA. Além disso, nossos resultados são válidos para parâmetros nas primeiras 24 horas após o nascimento. Recomenda-se avaliar os parâmetros plaquetários em estudos prospectivos, randomizados e controlados com populações maiores.

Conclusões

Determinamos pela primeira vez que o parâmetro plaquetário mais poderoso e novo para a preditividade de hsPDA foi VPM/PDW, que foi medido nas primeiras 24 horas de vida. VPM e PDW são dois parâmetros que podem ser medidos com dispositivos modernos. A razão VPM/PDW é um marcador importante, de baixo custo e rapidamente acessível que pode ser usado como um preditor de hsPDA. Portanto, nosso estudo pode ser uma pedra angular para estudos futuros sobre o valor prognóstico de VPM/PDW em bebês prematuros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Cakir U; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Tayman C.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital sob o número de protocolo 68/2018. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados de Pesquisa e outros Materiais

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Liu C, Zhu X, Li D, Shi Y. Related Factors of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;8:605879. doi: 10.3389/fped.2020.605879.
2. Sallmon H, Timme N, Atasay B, Erdevi Ö, Hansmann G, Singh Y, et al. Current Controversy on Platelets and Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2021;9:612242. doi: 10.3389/fped.2021.612242.
3. González-Luis G, Ghiradello S, Bas-Suárez P, Cavallaro G, Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;8:613766. doi: 10.3389/fped.2020.613766.
4. Ehtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets Contribute to Postnatal Occlusion of the Ductus Arteriosus. *Nat Med*. 2010;16(1):75-82. doi: 10.1038/nm.2060.
5. Bekmez BO, Tayman C, Büyüktiryaki M, Çetinkaya AK, Çakır U, Derme T. A Promising, Novel Index in the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus: Red Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(9):e22616. doi: 10.1002/jcla.22616.
6. Akar S, Karadag N, Yildirim TG, Toptan HH, Dincer E, Tuten A, et al. Does Platelet Mass Influence the Effectiveness of Ibuprofen Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(23):3786-9. doi: 10.3109/14767058.2016.1145207.
7. Kahvecioglu D, Erdevi O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, et al. Influence of Platelet Count, Platelet Mass Index, and Platelet Function on the Spontaneous Closure of Ductus Arteriosus in the Prematurity. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(1):53-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.006.
8. Demirel G, Yılmaz A, Vatanserver B, Tastekin A. Is High Platelet Distribution Width in the First Hours of Life can Predict Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(12):2049-53. doi: 10.1080/14767058.2018.1536743.
9. Demir N, Peker E, Ece İ, Ağengin K, Bulan KA, Tuncer O. Is Platelet Mass a More Significant Indicator than Platelet Count of Closure of Patent Ductus Arteriosus? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1915-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1067296.
10. Akar S, Topcuoglu S, Tuten A, Ozalkaya E, Karatepe HO, Gokmen T, et al. Is the First Postnatal Platelet Mass as an Indicator of Patent Ductus Arteriosus? *Arch Iran Med*. 2019;22(12):687-91.
11. Cakir U, Tayman C, Tugcu AU, Yildiz D. Role of Systemic Inflammatory Indices in the Prediction of Moderate to Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(4):216-22. doi: 10.1016/j.arbres.2023.01.003.
12. Volpe JJ. Impaired Neurodevelopmental Outcome after Mild Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage. *Pediatrics*. 2015;136(6):1185-7. doi: 10.1542/peds.2015-3553.
13. Cakir U, Tayman C, Yarci E, Halil H, Buyuktiryaki M, Ulu HO, et al. Novel Useful Markers for Follow-Up of Necrotizing Enterocolitis: Endocan and Interleukin-33. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(14):2333-41. doi: 10.1080/14767058.2018.1548601.
14. Özkan H, Erdevi Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society Guideline on the Management of Respiratory Distress Syndrome and Surfactant Treatment. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(Suppl 1):S45-S54. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01806.
15. Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. Unknown Aspects of the Relationship between ABO Blood Group System and Preterm Morbidities. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):e135-e142. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e135.
16. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Chan RVP, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.optha.2021.05.031.
17. Cakir U, Tayman C, Karacaglar NB, Beser E, Ceran B, Unsal H. Comparison of the Effect of Continuous and Standard Intermittent Bolus Paracetamol Infusion on Patent Ductus Arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):433-40. doi: 10.1007/s00431-020-03822-1.
18. Ren Y, Gao XY, Wang HY, Yang B, Zhao DD, Huang D, et al. Predictive Value of Platelet Aggregation Rate in Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021;59(2):113-8. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200818-00807.
19. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between Platelet Count and Volume and Spontaneous and Pharmacological Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(5):359-64. doi: 10.1055/s-0032-1324702.
20. Kazanci EG, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C. Useful Platelet Indices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol*. 2019;36(14):1521-7. doi: 10.1055/s-0039-1688821.
21. Meinard L, Hillman M, Rizzotti A, Basquiera AL, Tabares A, Cuestas E. C-Reactive Protein, Platelets, and Patent Ductus Arteriosus. *Platelets*. 2016;27(8):821-3. doi: 10.1080/09537104.2016.1203398.
22. Ding R, Zhang Q, Duan Y, Wang D, Sun Q, Shan R. The Relationship between Platelet Indices and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):699-708. doi: 10.1007/s00431-020-03802-5.
23. Karabulut B, Arcagök BC, Simsek A. Utility of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Diagnosing and Predicting Treatment Success in Preterm Neonates with Patent Ductus Arteriosus. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(2):103-12. doi: 10.1080/15513815.2019.1686786.
24. Tekin YK, Tekin G. Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio, and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Count Ratio as Markers of Inflammation in Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(2):175-80. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0348.
25. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, Sreenivas V, Puliyel JM. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as Predictors of in-Hospital Paediatric Mortality: A Case-Control Study. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):356-62. doi: 10.4314/ahs.v16i2.3.

-
26. Antić J, Jokić R, Bukarica S, Lukić I, Dobrijević D, Rakić G, et al. Predictive Value of Red Blood Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in Children with Acute Appendicitis. *Children*. 2021;8(11):1041. doi: 10.3390/children8111041.
27. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet Distribution Width: A Simple, Practical and Specific Marker of Activation of Coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.
28. Fan Z, Zhuang C. The Relationship of Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width and Duodenal Ulcer Perforation. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;47(2):166-70.



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