

Papel da relação neutrófilo-linfócito no valor prognóstico para exacerbação e mortalidade entre indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: revisão integrativa da literatura

Role of the neutrophil-lymphocyte relationship in the prognostic value for exacerbation and mortality among patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: integrative literature review

Papel de la relación neutrófilo-linfocito en el valor pronóstico de exacerbación y mortalidad entre individuos con Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 31/08/2021 | Revisado: 07/09/2021 | Aceito: 13/09/2021 | Publicado: 14/09/2021

Barbara Rocha Alves Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1129-7973>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: barbararocha97@hotmail.com

Clara Alvina Davi Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0370-0320>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: claradavicoelho@hotmail.com

Julia Oliveira santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8356-1337>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: julia_oliveira98@hotmail.com

Marcella Luciano de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7075-2556>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: marcellaluciano4@gmail.com

Rita de Cássia Medeiros Queiroz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-014X>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: rita_mq@hotmail.com

Douglas Reis Abdalla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6971-1201>
University of Uberaba and Health Courses, Brazil
E-mail: drabdalla@facthus.edu.br

Resumo

A DPOC é uma doença caracterizada por restrição do fluxo aéreo, inflamação sistêmica e a períodos de exacerbação aguda. Recentemente, demonstrou-se que a relação neutrófilo-linfócito (RNL) é preditor sensível de exacerbação aguda e do prognóstico do paciente com DPOC. Objetivou-se discutir a conformidade entre a RNL na exacerbação da DPOC, apresentando informações que correlacionam a alteração leucocitária com o agravamento dos sintomas e do desfecho do paciente com DPOC. Assim, foi realizada revisão Integrativa da literatura na base de dados PubMed das produções dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: “Neutrophil to Lymphocyte Ratio”, “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” e “Acute Exacerbation”, os quais foram conjugados para delimitação da busca. Foram selecionados 10 artigos ao final das buscas, sendo os anos de 2015, 2018 e 2020 os mais prevalentes com 20% das publicações cada um. Os estudos tiveram origem na Turquia, responsável por 40% deles, 30% das publicações foram realizadas na China, e Irã, Israel e Japão, cada país com 10%. Encontrou-se níveis mais altos de RNL em pacientes que tiveram morte intra-hospitalar (≥ 4) e admissão hospitalar ($\geq 2,7$). Todavia, alguns estudos demonstraram que a RNL não é útil para determinar o fenótipo eosinofílico da DPOC exacerbada, e que marcadores inflamatórios se elevam distintamente de acordo com o endotipo de exacerbação. Portanto, a RNL é parâmetro simples e custo efetivo para predição, acompanhamento e prognóstico da exacerbação aguda de DPOC, inclusive nos pacientes estáveis, evidenciando associação positiva entre exacerbação aguda e relações celulares nos pacientes portadores de DPOC.

Palavras-chave: Relação neutrófilo-linfócito; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exacerbação aguda.

Abstract

COPD is a disease characterized by airflow restriction, systemic inflammation and periods of acute exacerbation. Recently, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been shown to be a sensitive predictor of acute exacerbation and the prognosis of patients with COPD. The aim of this study was to discuss the compliance between NLR in the exacerbation of COPD, presenting information that correlates the leukocyte alteration with the worsening of symptoms and the outcome of patients with COPD. Thus, an integrative literature review was carried out in the PubMed database of productions from the last 10 years. The descriptors used were: “Neutrophil to Lymphocyte Ratio”, “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” and “Acute Exacerbation”, which were combined to delimit the search. Ten articles were selected at the end of the searches, with the years 2015, 2018 and 2020 being the most prevalent, with 20% of the publications each. The studies originated in Turkey, responsible for 40% of them, 30% of the publications were carried out in China, and Iran, Israel and Japan, each country with 10%. Higher NLR levels were found in patients who had in-hospital death (≥ 4) and hospital admission (≥ 2.7). However, some studies have shown that NLR is not useful in determining the eosinophilic phenotype of exacerbated COPD, and that inflammatory markers rise distinctly according to the endotype of exacerbation. Therefore, NLR is a simple and cost-effective parameter for prediction, monitoring and prognosis of acute exacerbation of COPD, including in stable patients, showing a positive association between acute exacerbation and cellular relationships in patients with COPD.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte relationship; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation.

Resumen

La EPOC es una enfermedad caracterizada por restricción del flujo de aire, inflamación sistémica y períodos de exacerbación aguda. Recientemente, se ha demostrado que la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) es un predictor sensible de exacerbación aguda y el pronóstico de los pacientes con EPOC. El objetivo de este estudio fue discutir el cumplimiento entre NLR en la exacerbación de la EPOC, presentando información que correlaciona la alteración leucocitaria con el empeoramiento de los síntomas y la evolución de los pacientes con EPOC. Así, se realizó una revisión integradora de la literatura en la base de datos PubMed de producciones de los últimos 10 años. Los descriptores utilizados fueron: “Ratio Neutrófilos / Linfocitos”, “Enfermedad Pulmonar Obstruktiva Crónica” y “Exacerbación aguda”, que se combinaron para delimitar la búsqueda. Se seleccionaron diez artículos al final de las búsquedas, siendo los años 2015, 2018 y 2020 los más prevalentes, con un 20% de las publicaciones cada uno. Los estudios se originaron en Turquía, responsable del 40% de ellos, el 30% de las publicaciones se realizaron en China, e Irán, Israel y Japón, cada país con el 10%. Se encontraron niveles más altos de NLR en pacientes que tuvieron muerte intrahospitalaria (≥ 4) e ingreso hospitalario ($\geq 2,7$). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la NLR no es útil para determinar el fenotipo eosinofílico de la EPOC exacerbada y que los marcadores inflamatorios se elevan de forma distinta según el endotipo de la exacerbación. Por tanto, el NLR es un parámetro simple y rentable para la predicción, el seguimiento y el pronóstico de la exacerbación aguda de la EPOC, incluso en pacientes estables, que muestra una asociación positiva entre la exacerbación aguda y las relaciones celulares en pacientes con EPOC.

Palabras clave: Relación neutrófilos-linfocitos; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Exacerbación aguda.

1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um problema de saúde global, tratável e prevenível que se caracteriza por limitação progressiva ao fluxo aéreo, não completamente reversível e que decorre de uma resposta inflamatória crônica aumentada a gases e partículas nocivas inaladas, especialmente a fumaça do cigarro. Associa-se à destruição do parênquima pulmonar e ao estreitamento das vias aéreas, sendo também determinada por um estado inflamatório sistêmico persistente e por períodos em que a doença pode sofrer exacerbações agudas (Hogg et al., 2004; Günay et al., 2013; In et al., 2016; Sakurai et al., 2018; Gold, 2021).

Segundo Paliogiannis et al. (2017) e World Health Association (2019), a DPOC compreende a terceira principal causa de morte no mundo, representando 6% do total e acomete mais de 200 milhões de indivíduos. Segundo Melo et al. (2018), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2004), estima-se que 12% da população adulta brasileira maior de 40 anos tenha DPOC. Apresenta impactos socioeconômicos preponderantes, caracterizados por elevados custos hospitalares, perda funcionais e de produtividade. A exposição ao tabagismo é considerada a principal causa, juntamente com a exposição a demais partículas inaladas e existe forte associação com as condições de pobreza. Comparando-se os anos 1990 até 2010, houve diminuição considerável das taxas de mortalidade por idade e sexo, embora o número absoluto de mortes tenha diminuído de maneira pouco expressiva, devendo-se à melhoria das condições econômicas e ao envelhecimento populacional, respectivamente.

Sabe-se atualmente, que em situações como infecções e tabagismo, células inflamatórias, principalmente linfócitos e macrófagos, migram em grande quantidade para o parênquima pulmonar. Além disso, foi evidenciado por estudos imunohistoquímicos, atuação relevante do linfócitos T CD8+ na DPOC, visto que essas células são encontradas em quantidades significativas em relação aos grupos controle analisados. Nesse local, elas são ativadas e iniciam uma ação inflamatória que irá alterar a estrutura e funcionalidade pulmonar ao longo dos anos. Esse processo, gera coalescência de alvéolos e ductos alveolares de maneira irregular e definitiva (Melo et al., 2018).

Nesse contexto, as células inflamatórias recrutadas liberam substâncias como elastase, colagenase e componentes oxidantes, que ao entrarem em contato com produtos inalados da fumaça do cigarro, promovem alterações na matriz extracelular do parênquima pulmonar. Com essas modificações, ocorrem deformações na estrutura pulmonar, gerando aumento dos espaços aéreos e compressão brônquica associada à áreas de hiperinsuflação pulmonar. Essas alterações são permanentes e limitam a capacidade respiratória do paciente, com perda progressiva da capacidade elástica do pulmão (Rufino & Costa, 2013).

Há um leque amplo de manifestações clínicas que a DPOC inclui, havendo dois fenótipos bastante típicos, quais sejam: 1) bronquite crônica e 2) enfisema pulmonar, sendo os sintomas principais tosse crônica produtiva e dispneia, as quais podem progredir ao longo do tempo para hipoxemia e/ou hipercapnia. Há, ainda, as manifestações extrapulmonares, tais quais comorbidades cardiovasculares, câncer, osteoporose e disfunção muscular, bem como anormalidades nutricionais, ansiedade e depressão (Tuder & Petrache, 2012; Paliogiannis et al., 2017; Gold, 2021).

Na DPOC, várias células contribuem para o status inflamatório, sendo os macrófagos, linfócitos e neutrófilos os mais destacados. Portanto, leucócitos e seus subtipos são marcadores inflamatórios, de forma que quando o organismo é submetido a situações de estresse, a contagem leucocitária se altera, desencadeando um aumento preponderante de neutrófilos e uma diminuição de linfócitos, o que permite a obtenção da relação neutrófilo-linfócito (RNL). Parâmetros como proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) também são frequentemente elevados nos pacientes portadores de DPOC, ainda que não estejam em fase de exacerbação aguda (Tuder & Petrache, 2012; In et al., 2016; Youself & Alkhiary, 2017).

De acordo com Bilir e Cols (2016), níveis elevados da RNL têm se mostrado preditores da exacerbação e do prognóstico do paciente portador de DPOC. O estudo de Youself e Alkhiary (2017) corrobora que a RNL parece ser o parâmetro mais sensível para indicar exacerbação aguda nos pacientes com DPOC, além de aumentar conforme a severidade da obstrução aérea se intensifica.

O presente artigo buscou discutir a conformidade existente entre a relação neutrófilo-linfócito (RNL) na exacerbação da DPOC, com a pretensão de apresentar informações que correlacionam a alteração na contagem leucocitária com o agravamento dos sintomas e do prognóstico do paciente portador de DPOC.

2. Metodologia

No estudo em questão, foi coordenada uma revisão integrativa, isto é, uma pesquisa que permita partir de evidências, a avaliação, a síntese e a compreensão a respeito de um fenômeno, objetivando a geração de uma perspectiva geral de conceitos complexos, teorias ou questões de saúde relevantes por meio de estudos pré-existentes, possibilitando a proposição de intervenção (Galvão et al., 2004; Whittemore & Knafl, 2005).

Os artigos foram selecionados por meio da realização de 6 etapas metodológicas: 1. Idealização de uma hipótese de estudo e subsequente pesquisa de dados utilizando-se de palavras chaves; 2. Adequação de critérios de inclusão e exclusão para distinção dos artigos posteriormente eleitos para a formação da amostra; 3. Seleção inicial dos artigos por meio da identificação e interpretação de seus títulos e resumos; 4. Leitura minuciosa dos artigos com o objetivo de analisar e agrupar

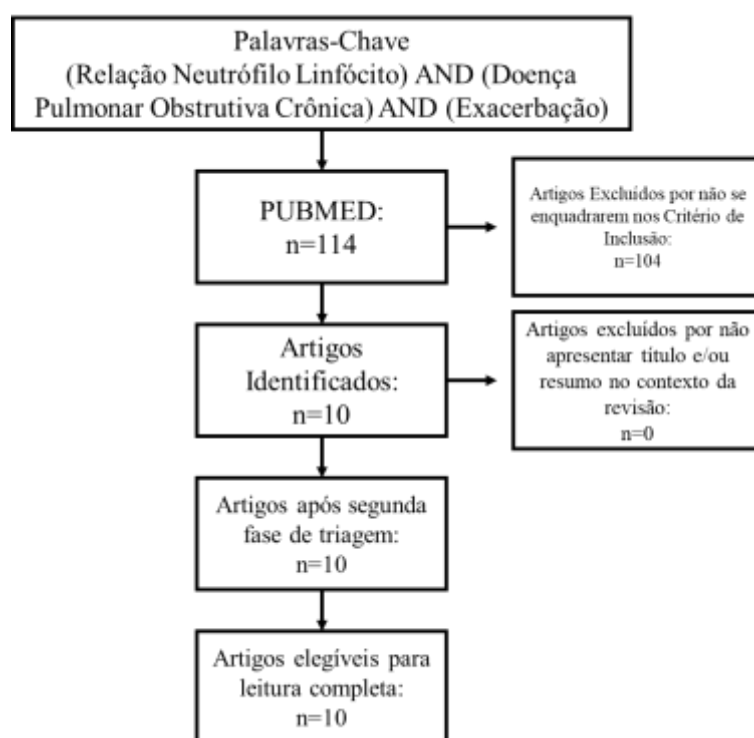
os conhecimentos fornecidos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação sintetizada dos resultados observados referentes à hipótese de pesquisa. (De Sousa et al., 2011).

Portanto, nesse estudo, decidiu-se realizar busca sobre os conceitos: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, acute exacerbation. A partir desses conceitos, definiu-se a questão norteadora: Existe associação entre a exacerbação aguda e as relações celulares nos pacientes com DPOC?

Após a definição da hipótese da pesquisa, realizou-se o levantamento bibliográfico por meio da plataforma PubMed. A pesquisa, na plataforma, feita entre fevereiro e abril de 2021, foi sucedida com a seleção dos textos publicados entre 2010 e 2021, após aplicar os filtros disponíveis na mesma. Os critérios de inclusão para a escolha da publicação foram: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2010 a 2021, disponíveis *online* e gratuitamente na íntegra. Não foram considerados os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas dez publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão, diante da utilização de critérios de inclusão e exclusão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra foi composta por 10 publicações. Foram analisados os resumos de 10 registros, para verificar se atenderiam aos critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta revisão. Assim, não foi excluído nenhum registro e somente 10 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados conforme o fluxograma de seleção (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de Seleção das Publicações.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2010-2021), foram encontradas e analisadas 10 publicações. Em 2015, 2018 e 2020 foram publicados 2 artigos (20%), respectivamente. Em 2017, por sua vez, constam 4 artigos (40%).

De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados, as pesquisas foram realizadas por meio de 7 estudos retrospectivos e 3 estudos prospectivos, buscando relacionar as características clínicas dos pacientes com DPOC e as mudanças dos valores dos marcadores inflamatórios do sangue periférico, bem como seu valor prognóstico.

As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: *International Journal of COPD*; *BMC Pulmonary Medicine*; *Tuber Toraks*; *Frontiers in Medicine*, *The Clinical Respiratory Journal* e *Edizioni Minerva Medica*. Em relação aos locais de estudo, 4 artigos foram realizados na Turquia (40%), 3 artigos desenvolvidos na China (30%), enquanto em Israel, no Irã e no Japão foi publicado 1 artigo (10%), respectivamente.

Relação entre neutrófilos e linfócitos como fator preditor de exacerbação aguda entre pacientes com DPOC

A exacerbação da DPOC consiste em uma das principais causas de mortalidade e apresenta papel prognóstico independente importante para os pacientes com esta comorbidade. A avaliação precoce do risco individual de mortalidade durante a exacerbação da DPOC é de fundamental importância para a distribuição dos recursos médicos e intervenção de forma adequada, o que explica a importância da busca por marcadores clínicos preditores deste risco. Embora os marcadores inflamatórios, como por exemplo a RNL, sejam úteis na evolução prognóstica de várias doenças, há poucos estudos que demonstram a relação destes com os resultados clínicos acerca da exacerbação e/ou readmissão dos pacientes em unidades de saúde, Tabela 1.

No estudo elegantemente conduzido por Taylan e Colaboradores (2015), foi proposto um estudo de avaliação da RNL como biomarcador inflamatório que pudesse identificar precocemente a exacerbação aguda da DPOC. Desta forma, por meio de uma coorte retrospectiva, foram avaliados 100 pacientes portadores de DPOC, entre os quais comparou-se a RNL em dois momentos diferentes do mesmo paciente: período de estabilidade e exacerbação aguda. Assim, observaram que a RNL e os outros marcadores inflamatórios como PCR, VHS e leucócitos tiveram aumento significativo na exacerbação da DPOC quando comparados aos períodos de estabilidade da doença. Os valores de RNL na exacerbação foram significativamente maiores quando comparados ao período de estabilidade. Também identificou-se que existe correlação significativa entre RNL e PCR. A sensibilidade na detecção de exacerbação aguda da DPOC por meio da RNL superior a 3,29 foi de 80,8% e a especificidade, de 77,7%, sugerindo então que a RNL seja um parâmetro indicador de exacerbação da DPOC.

Neste mesmo sentido, em estudo prospectivo e observacional de Farah e Cols (2017), 100 pacientes foram inscritos, testados e divididos em três grupos: 13 tinham DPOC estável, 72 tinham uma exacerbação da DPOC e 15 eram voluntários saudáveis. Os marcadores incluídos no estudo foram RNL, volume plaquetário médio e PCR. Nesse sentido, foi demonstrado que a RNL estava significativamente elevada em pacientes com DPOC exacerbada em comparação com DPOC estável e pacientes controle. Para uma RNL acima de 7,3, a sensibilidade para detecção da exacerbação de DPOC foi de 76,8% e a especificidade foi de 73,1%. Diante disso, reforça-se a utilidade do marcador no monitoramento do status da atividade da doença e na decisão terapêutica.

A partir da avaliação da eosinofilia periférica, pode-se fazer uma divisão dos pacientes com DPOC em dois grupos, sendo aqueles cujos valores se mostram maiores que 2% de eosinófilos em sangue periférico, denominados então de eosinofílicos. Por sua vez, para valores de eosinófilos menores ou iguais a 2% os pacientes são nomeados como não-eosinofílicos. Neste contexto, na investigação conduzida por Agca et al. (2017), em que foi avaliado o efeito da eosinofilia periférica nas relações celulares, também buscou-se determinar a relação neutrófilo-linfócito comparando dois grupos de pacientes em exacerbação da DPOC, os quais eram os eosinofílicos e os não-eosinofílicos, a fim de determinar se essa classificação influenciaria nas readmissões hospitalares 28 dias após a exacerbação. Assim, foi feito um estudo coorte retrospectivo com 1490 pacientes acima de 40 anos, previamente diagnosticados com DPOC. Os resultados obtidos mostraram que, no grupo não eosinofílico, a RNL foi significativamente maior. Ainda, houve readmissão de 66% em 28 dias, sendo 60%

do grupo não-eosinofílico. Os autores sugerem que a RNL pode indicar a predisposição à readmissão em 28 dias quando maior ou igual a 4,5 e mais frequentemente nos pacientes não-eosinofílicos. Seguindo a mesma vertente de verificar o significado da RNL em pacientes com DPOC, Sakurei et al. (2018) realizaram um estudo observacional prospectivo de 3 anos, que envolveu 572 homens e mulheres com idades entre 40-91 anos, que haviam sido diagnosticados com DPOC (n = 440) ou como estando em risco de DPOC (n= 132). A RNL aumentou significativamente com a gravidade da DPOC. O valor de corte da RNL foi definido com base nos pontos do quartil superior como sendo 2,7. Pacientes com DPOC e com RNL maior ou igual a 2,7 eram mais velhos e tinham um IMC mais baixo e menor VEF1 em comparação aos pacientes com RNL < 2,7. A RNL basal não diferiu entre fumantes atuais e ex-fumantes. Nas imagens de tomografia computadorizada (TC), a área de baixa atenuação dos pacientes com RNL maior ou igual 2,7 tendeu a ser maior que os outros, enquanto a área da parede das vias aéreas não diferiu entre os grupos.

Tabela 1: RNL vs Exacerbação Aguda entre pacientes com DPOC.

Reference	Voluntary	Studied Variables	Key Results	Conclusions
Taylan et al. (2015)	Pacientes com DPOC: Estabilidade vs Exacerbação aguda	RNL PCR VHS	↑ RNL em exacerbações agudas da DPOC (RNL > 3,29), associado ao aumento de PCR e VHS.	A RNL pode ser benéfico para o diagnóstico precoce das exacerbações agudas nos pacientes com DPOC estável e níveis normais dos marcadores tradicionais.
Farah et al. (2017)	Pacientes com DPOC: Estável vs Exacerbada vs Voluntários saudáveis	Avaliação regular para infecções bacterianas e virais com culturas de microbiologia; RNL	No grupo de exacerbação de DPOC - ↑ RNL comparado aos pacientes estáveis.	O número de neutrófilos pode ser usado como um marcador semelhante ao PCR na determinação do aumento da inflamação na DPOC com exacerbação aguda. RNL pode ser benéfica para a detecção precoce de potenciais exacerbações agudas em pacientes com DPOC que apresentam níveis normais de marcadores tradicionais.
Agca et al. (2017)	Pacientes readmitidos em 28 dias após a exacerbação aguda da DPOC	Avaliação do hemograma para determinar a eosinofilia periférica e dividir os pacientes em eosinofílicos e não-eosinofílicos	↑ RNL em pacientes readmitidos 28 dias após exacerbação aguda da DPOC ($\geq 4,5$) A maioria dos pacientes possuem eosinófilos < 2% (60%) e predomínio de neutrófilos	A RNL foi significativamente maior no grupo não-eosinofílico. A taxa de readmissão hospitalar foi maior nos pacientes não eosinofílicos e com RNL $\geq 4,5$.
Sakurai et al. (2018)	Pacientes diagnosticados com DPOC vs pacientes com risco de desenvolver DPOC	Espirometria, tomografia de tórax, amostras de sangue anualmente quando a doença estava estável (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, proteína amiloide sérica e PCR)	DPOC com NLR $\geq 2,7$ eram mais velhos, tinham menor IMC ($p = 0,005$) e menor % VEF1, comparado aos pacientes com NLR < 2,7	O presente estudo demonstra que a NLR está associada à gravidade e exacerbações da DPOC, mas não à comorbidade sistêmica em pacientes com DPOC. Para prever exacerbações, estimaram o limiar de NLR em 2,7 no início do estudo. Essas informações podem ser úteis na fenotipagem de pacientes com DPOC e seu monitoramento cuidadoso em ambientes clínicos. Intervenções apropriadas para esses pacientes devem ser consideradas no futuro
Liu et al. (2020)	Pacientes portadores de DPOC estável	Coleta de sangue Testes de função pulmonar	↑RNL entre DPOC neutrofilica ↑ RPL é preditora de exacerbação aguda	RPL é preditor independente de exacerbação aguda, havendo maior acurácia quando se combina a outros índices (sexo, anos de DPOC). A RPL tem se mostrado, assim, biomarcador promissor e eficaz para previsão da exacerbação aguda nos pacientes com DPOC e facilita rastreio de doentes de alto risco durante a fase estável da doença.
Gao et al. (2020)	Pacientes com DPOC em exacerbação	Função pulmonar, expectoração de células e exames de sangue.	↑ RNL no grupo não eosinofílico	Parâmetros eosinófilos/neutrófilos estão relacionados com exacerbações agudas, mas a RNL apresenta limitações

Fonte: Autores (2021).

Mais recentemente, em estudos conduzidos por Liu et al. (2020) e Gao et al. (2020), com amostras de 275 e 287 pacientes, respectivamente, foram evidenciados resultados que corroboram os estudos supracitados, nos quais pacientes com DPOC neutrofílicos apresentaram relações celulares entre neutrófilos e linfócitos maiores em relação aos indivíduos eosinofílicos, sendo que, no estudo de Liu e Cols (2020), a relação celular que mais apresentou correlação com aspectos de exacerbação foi a relação entre o número de plaquetas e de linfócitos, apresentando assim um novo biomarcador promissor para que em associação à RNL possa prever período de agudização da doença e fazer com que o paciente necessite de internação hospitalar.

Relação entre neutrófilos e linfócitos como fator preditor de mortalidade entre pacientes com DPOC

No sentido de buscar entendimento acerca do comportamento da RNL em pacientes com DPOC que evoluem para o óbito, a limitação de estudos ainda é maior, Tabela 2. Todavia, no estudo retrospectivo conduzido por Saltürk et al. (2015), realizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário, foram avaliados pacientes com DPOC classificados quanto a eosinofilia, entre eosinofílicos e não eosinofílicos, totalizando 318 indivíduos. No grupo não eosinofílico, houve uma estadia consideravelmente mais longa na UTI e uma mortalidade mais elevada. No grupo com DPOC eosinofílica, o delta de RNL foi significativamente mais baixo em comparação com o grupo não eosinofílico. Sendo evidenciado pelos autores, assim, que as exacerbações de DPOC não eosinofílicas podem ser mais graves, ter uma pontuação APACHE II mais elevada e evoluir com complicações como sepse, o que acarreta uma maior taxa de mortalidade. Diante dos resultados, uma RNL mais elevada e a classificação de um estado periférico não eosinofílico são relevantes para a conduta sobre a utilização de antibióticos ou esteróides para a gestão da exacerbação da DPOC na UTI.

Rahimirad et al. (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 315 pacientes hospitalizados por exacerbação aguda de DPOC ao longo de três anos. Os sujeitos foram agrupados de duas formas – aqueles que faleceram no hospital e aqueles que receberam alta hospitalar. A partir dos resultados encontrados, demonstrou-se que 77,8% dos pacientes receberam alta hospitalar ainda vivos e 22,2% evoluíram para o óbito durante a internação, tendo a taxa de mortalidade sido maior entre aqueles sujeitos cuja RNL foi maior ou igual a 4.

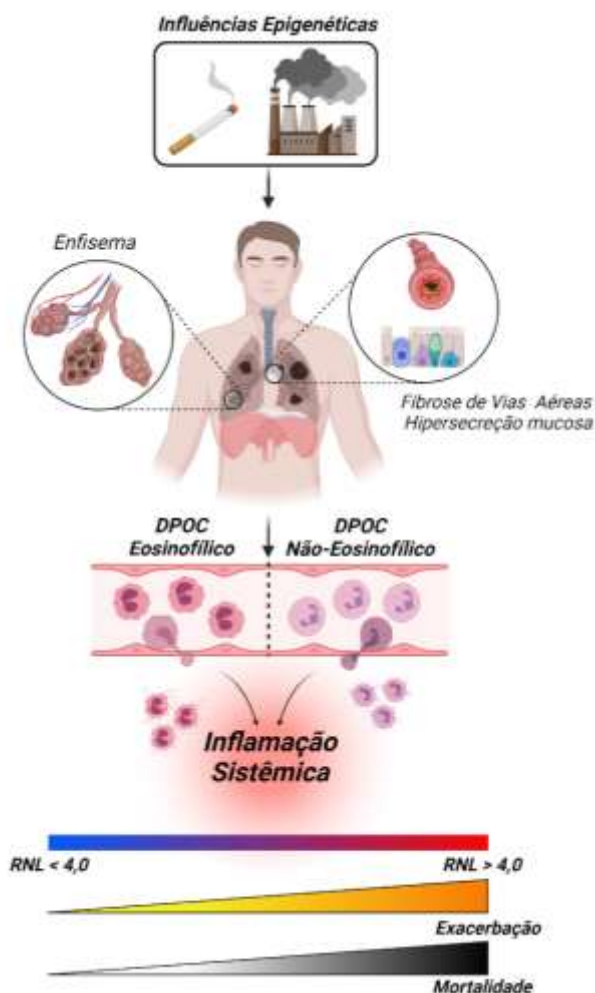
O estudo retrospectivo de Yao et al. (2017) buscou investigar o valor prognóstico da RNL quanto ao risco de mortalidade dos pacientes hospitalizados com exacerbação de DPOC. Constatou-se que os valores da RNL se correlacionam positivamente aos valores de PCR. Valores de RNL eram significativamente maiores nos pacientes que morreram em relação aos sobreviventes. O valor de corte da RNL de 6,24 apresentou sensibilidade e especificidade de 81.08% e 69.17% para prever a mortalidade hospitalar, respectivamente.

Segundo Emine Aksoy et al. (2018), em estudo transversal retrospectivo, em que avaliaram pacientes com DPOC com exacerbação aguda, quanto ao local de admissão: ambulatório, enfermaria e UTI e a RNL, os pacientes DPOC neutrofílicos apresentaram, em geral, valores aumentados de marcadores inflamatórios em relação aos eosinofílicos, especialmente a RNL. Em relação aos locais de admissão, os valores médios de RNL dos pacientes neutrofílicos foram maiores (5,11) em pacientes na enfermaria e UTI, em relação aos ambulatoriais, predizendo maior aumento de acordo com a gravidade. Nos eosinofílicos, os valores de RNL mantiveram-se inferiores (2,62) em relação aos neutrofílicos em todas as condições de severidade.

Observa-se, portanto, que de acordo com a severidade da doença, os valores de RNL apresentam-se significativamente elevados em pacientes dos grupos neutrofílicos, ao contrário dos eosinofílicos, que se mantêm em níveis inferiores e similares, incluindo os diferentes locais de admissão. Além disso, frente à piora clínica crescente, os marcadores inflamatórios, como a PCR e a RNL, elevaram-se. Portanto, verifica-se que, nas exacerbações da DPOC, os marcadores inflamatórios apresentam elevações distintas de acordo com o endotipo da DPOC. A RNL também pode ser utilizada para

prever a severidade da doença e, os valores da RNL associados aos sinais clínicos podem auxiliar na decisão quanto ao local adequado para admissão e tratamento do paciente, Figura 2.

Figura 2 – Representação do comportamento da DPOC em suas formas clínicas, eosinofílica e não eosinofílica, na geração da inflamação sistêmica e as relações de neutrófilos e linfócitos com as taxas de exacerbação e mortalidade.



Criado via BioRender.com. Fonte: Autores (2021).

Sendo assim, a RNL é um biomarcador facilmente mensurável e de baixo custo com significativa utilidade e capacidade para ser usado como ferramenta de acompanhamento da exacerbação aguda da DPOC – causa mais frequente de hospitalização e mortalidade dos portadores dessa doença –, apesar de não haver ainda valores de corte bem definidos.

4. Conclusão

Os estudos da literatura evidenciam associação positiva e conformidade entre a exacerbação aguda da DPOC e as relações celulares, uma vez que a RNL se mostrou um biomarcador facilmente mensurável, prático e custo-efetivo para predição, acompanhamento e prognóstico da exacerbação aguda em pacientes portadores de DPOC, incluindo os doentes estáveis.

Além das relações neutrofílicas, a RPL também se sobressai como um preditor independente de exacerbação aguda da doença e de sua severidade. Dessa forma, percebeu-se que dentre todos os marcadores celulares, a RNL e a RPL foram superiores aos demais para fins de predição de mortalidade e de rastreamento das exacerbações agudas da DPOC.

Por tudo isso, tais relações celulares se sustentam, progressivamente, como ferramentas simples bastante pertinentes para seguimento da DPOC estável, detecção precoce das exacerbações agudas tomada de decisão terapêutico-intervencionista nesses pacientes, havendo perspectivas promissoras no que tange à sua oportuna aplicação.

Referências

- Agca, M. Ç. et al. (2017). Does eosinophilia and neutrophil to lymphocyte ratio affect hospital re-admission in cases of copd exacerbation? *Tuberk Torakas*, 21 (54), 282-90.
- Askoy, E. et al. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *International Journal of COPD*, 13(1), 2721-30.
- Bilir, B. et al. (2016). The Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Journal of General Medicine*, 13 (2), 105-10.
- De Sousa, L. D., Lunardi Filho, W. D., Lunardi, V. L., Santos, S. S. & Dos Santos, C. P. (2011). The nursing scientific production about the clinic: an integrative review. *Rev Esc Enferm*, 45(2), 494-500.
- Farah, R., Ibrahim, R., Nassar, M., Najib, D., Zivony, Y. & Eshel, E. (2017). The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to Creactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD. *Panminerva Med*, 59(3), 203-09.
- Galvão, C. M., Sawada, N. O. & Trevizan, M. A. (2004). Systematic review: a resource that allows the incorporation of evidence into nursing practice. *Rev Latino-am Enfermagem*, 17(4), 758-64.
- Gao, J., Wu, S. & Wu, F. (2020). Blood cell for the differentiation of airway inflammatory phenotypes in COPD exacerbations. *BMC Pulmonary Medicine*, 20 (1):50. 10.1186/s12890-020-1086-1.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2021). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. http://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
- Günay E. et al. (2014) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Inflammation*, 37(2), 374-80.
- Hogg, J. C. et al. (2004). The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350 (26), 2645-53.
- In, E., Kuluöztürk, M., Oner, O. & Devenci, F. (2016). The importance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*, 17(2), 41-46.
- Liu, X. et al. (2020). The combination of hemogram indexes to predict exacerbation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Medicine*, 7 (1):572435. 10.3389/fmed.2020.572435
- Paliogiannis, P. et al. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review*, 27(147):170113. 10.1183/16000617.0113-2017.
- Rahimirad, S., Ghaffary, M. R., Rahimirad, M. H. & Rashidi, F. (2017). Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*, 65 (1), 25-31.
- Rufino, R. & Costa, C. (2013). Etiopatogenia da DPOC. *Pulmão RJ*, 22 (2), 9-14.
- Sakurai, K. et al. (2018). Clinical utility of blood neutrophil lymphocyte ratio in Japanese COPD patients. *BMC Pulmonary Medicine*, 18 (1):65. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0639-z>.
- Saltürk, C. et al. (2015). Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *International Journal of COPD*, 10 (1), 1837-46.
- Taylan, M. et al. (2015). Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *The Clinical Respiratory Journal*, 11 (3), 311-17.
- Tuder, R. & Petrache, I. (2012). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2749-55.
- Yao, C. Y., Liu, X. L. & Tang, Z. (2017). Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *International Journal of COPD*, 12(1), 2285-90.
- Yousef, A. & Alkhiary, W. (2016). Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 66(1), 43-48.
- Whittemore, R. & Knafk, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*, 52(5), 546-53.