

Eduarda Cristina Martins¹, Lilian da Fe Silveira¹, Karin Viegas², Andrea Diez Beck², Geferson Fioravanti Júnior², Rafael Viegas Cremonese¹, Priscila Schmidt Lora²

Razão neutrófilo-linfócito no diagnóstico precoce de sepse em unidade de terapia intensiva: um estudo de caso-controle

Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study

1. Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Universidade do Vale do Rio dos Sinos - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a razão neutrófilo-linfócito na predição de sepse e mortalidade em pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva.

Métodos: Estudo de caso-controle de pacientes adultos admitidos em terapia intensiva. Foram incluídos como casos pacientes que tiveram sepse como razão de admissão e possuíam exame laboratorial de hemograma prévio. As análises estatísticas realizadas foram curva ROC, regressão logística binária, Mann Whitney e qui-quadrado de Pearson. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados: Os valores de curva ROC foram 0,62 para razão neutrófilo-linfócito, 0,98 para neutrófilos basto-

nados e 0,51 para leucócitos totais. A presença de razão neutrófilo-linfócito superior a 5,0, o número de leucócitos acima de $12.000\text{mm}^3/\text{mL}$ e número de neutrófilos bastonados acima 10% foram fatores de risco para sepse, entretanto somente os escores SAPS 3 e SOFA estavam relacionados a mortalidade dos pacientes.

Conclusão: A razão neutrófilo-linfócito e os neutrófilos bastonados em combinação com outros parâmetros podem ser marcadores na detecção precoce de sepse em terapia intensiva.

Descritores: Sepse/diagnóstico; Contagem de células sanguíneas; Técnicas de laboratório clínico; Contagem de linfócitos/métodos; Neutrófilos; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de maio de 2018
Aceito em 4 de dezembro de 2018

Autor correspondente:

Priscila Schmidt Lora
Universidade Vale dos Sinos
Avenida Unisinos, 950
CEP: 93020-190 - São Leopoldo (RS), Brasil
E-mail: plora@unisinos.br

Editor responsável: Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20190010

INTRODUÇÃO

Sepse é a presença de disfunção orgânica ameaçadora da vida causada por uma resposta desregulada do organismo à infecção. O agravo desta condição é o choque séptico, caracterizado por anormalidades circulatórias e/ou metabólicas graves, suficientes para causar morte.⁽¹⁾

Trata-se de umas das principais causas de internação e mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI) adulto. Em todo o mundo, estima-se que 19,4 milhões de pacientes desenvolvem sepse por ano, dos quais 14,1 milhões sobrevivem à internação hospitalar. No Brasil, a mortalidade associada ao choque séptico é superior a 60%, e a média mundial é de aproximadamente 37%.^(2,3)

O diagnóstico precoce da sepse é fundamental para reduzir a elevada taxa de morbimortalidade nesses pacientes.^(4,5) Entretanto, frequentemente a sepse é diagnosticada de forma tardia, já que os sinais e sintomas utilizados, como as alterações na contagem de leucócitos, febre, taquicardia e taquipneia são inespecíficos e nem sempre estão presentes.⁽⁶⁾



Diversos são os biomarcadores que já foram estudados para a função de diagnóstico precoce de sepse. Eles podem ser divididos em predição do risco, diagnóstico, monitoramento e desfecho.^(7,8) Nesse grupo de moléculas, podemos destacar o sucesso de algumas, como a procalcitonina e o CD14,^(7,9) mas elas apresentam elevado custo e não são compatíveis com a realidade de países de baixa e média renda, como o Brasil.

A razão neutrófilo-linfócito (RNL) é um biomarcador inflamatório que pode ser usado como indicador de inflamação sistêmica, a qual, por sua vez, é definida pelo número absoluto de neutrófilos dividido pelo número absoluto de linfócitos. É uma medida simples e sem custo adicional ao exame laboratorial do hemograma, que é realizado rotineiramente nos hospitais. A RNL tem sido testada como guia para o prognóstico de diversas doenças, como câncer, pneumonia comunitária e sepse.⁽¹⁰⁻¹³⁾

O objetivo deste trabalho foi avaliar a capacidade da RNL em prever o diagnóstico precoce e a mortalidade em UTI, e descrever o perfil leucocitário dos pacientes admitidos em uma UTI.

MÉTODOS

Estudo de caso-controle de pacientes admitidos na UTI adulto de um hospital privado de grande porte da capital do Estado do Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2017. A redação do manuscrito seguiu as recomendações STROBE.⁽¹⁴⁾

O hospital avaliado conta com certificação da Organização Nacional de Acreditação (ONA) e nível de excelência da *Joint Commission International* (JCI). No momento da pesquisa, a UTI adulto possuía o total de 44 leitos, divididos em 5 diferentes áreas físicas. Apesar das divisões preestabelecidas, os pacientes podiam ocupar vagas em diferentes áreas físicas; assim pacientes com diagnóstico de sepse podiam internar em todas as unidades.

Os critérios de inclusão foram: ter idade maior ou igual a 18 anos, apresentar hemograma completo realizado até 24 horas antes da admissão na UTI e ser cadastrado no sistema informatizado do hospital. Foram excluídos os pacientes que tinham origem do bloco cirúrgico ou eram transferidos de outro hospital.

A razão de admissão na UTI foi utilizada para definição dos grupos caso e controle. No grupo caso, foram incluídos os pacientes com diagnóstico de sepse, definidos conforme protocolo institucional baseado no momento da coleta nos critérios descritos por Bone et al.⁽¹⁵⁾ e, no grupo controle, outros diagnósticos que não envolvessem infecção. A amostragem utilizada foi a de conveniência de

todos os casos que apresentavam os critérios necessários para inclusão no estudo.

A proporção de indivíduos entre os grupos controle e caso foi 1:1. Somente o grupo controle foi randomizado dos demais pacientes sem diagnóstico de sepse ou infecção sem sepse (n = 1.488). Os locais de origem dos pacientes com sepse eram emergência, enfermaria e unidade semi-intensiva. Para não incluir vieses na pesquisa por diferentes características de origem, foi realizada essa ação de randomização aleatória. Esse critério foi utilizado para reduzir a heterogeneidade entre os grupos. A randomização aleatória foi baseada em um sistema informatizado, o *Randomizer Research*,⁽¹⁶⁾ levando em consideração o local de origem dos pacientes. Esse critério objetivou homogeneizar as diferentes características dos grupos.

Dados demográficos e clínicos, escores de gravidade e desfechos foram obtidos pelo sistema de gerenciamento de dados Epimed (Epimed Solutions, Brasil),⁽¹⁷⁾ e os resultados laboratoriais, do Sistema MV (MV Sistemas MV Informática Nordeste Ltda.)/Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP), versão SMA-PEP.02.070.1. A coleta de dados pelo sistema Epimed apresenta integridade de coleta de 99,1% segundo dados do sistema; assim, mesmo com um delineamento de pesquisa retrospectivo, o dado tem alta confiabilidade. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local com CAAE 58235016.5.3001.5328.

Todos os exames laboratoriais foram realizados conforme a rotina do laboratório local. Hemograma completo foi realizado pelo equipamento da marca ROCHE, modelo XN, lactato pelo equipamento da marca ROCHE, modelo C-501, e gasometria também por equipamento da marca ROCHE, modelo ABL-800.

Para avaliar a gravidade dos pacientes, foram utilizados o *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS 3), o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e o *Charlson Comorbidity Index* (CCI), calculados pelo sistema Epimed.⁽¹⁸⁾ Os desfechos foram definidos como alta da unidade ou óbito.

Análise estatística

Para as análises estatísticas, foram utilizados os *softwares IBM Statistical Package for Social Science*, versão 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA), e *MedCalc Statistical Software*, versão 16.8 (*MedCalc Software*, Ostend, Bélgica). Variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa, e analisadas por qui-quadrado de Pearson; variáveis quantitativas foram apresentadas por média e desvio padrão, ou mediana e amplitude interquartil, tendo sido avaliadas pelo teste *t* de Student ou Mann-Whitney; para correlação de variáveis quantitativas, foi utilizada

a correlação de Pearson. Foi considerada significância estatística de 0,05. Teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. Para determinar os fatores de risco, foi utilizada *odds ratio* (OR).

Os valores diagnóstico e prognóstico das variáveis estudadas na predição de sepse ou morte foram determinados utilizando curvas *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). As curvas ROC são capazes de apresentar especificidade e sensibilidade, e variaram de 0,5 a 1,0. Valores mais elevados mostram maior poder nos resultados discriminatórios (sepse/não sepse ou alta/óbito). Para o cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade, foi determinado o ponto de corte 5,0 para RNL, conforme proposto por Gürol⁽¹⁹⁾ e confirmado pelos dados da curva ROC; para os cálculos de neutrófilos bastonados e leucócitos totais, foram utilizados os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)⁽²⁰⁾. Análises de regressão logística foram realizadas para examinar separadamente a associação entre resultados desfavoráveis e cada um dos desfechos (sepse/não sepse ou alta/óbito). Os critérios de entrada e de remoção foram impostos neste procedimento.

RESULTADOS

No ano de 2017, foram admitidos na UTI avaliada 1.922 pacientes. Destes, 353 tiveram diagnóstico de sepse na admissão, e 226 possuíam exame laboratorial de hemograma solicitado em até 24 horas antes da internação. Assim, foram incluídos 226 pacientes no grupo caso e 226 no controle. No grupo controle, 21 indivíduos foram admitidos na unidade por condições respiratórias que não eram relacionadas à sepse; estas foram: insuficiência respiratória aguda em 52% (11/21), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada em 28% (6/21), estenose subglótica em 0,05% (1/21), hemorragia pulmonar em 0,05% (1/21), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em 0,05% (1/21). Os dados demográficos dos grupos caso e controle estão apresentados na tabela 1. A readmissão na unidade foi fator associado a uma maior prevalência de sepse (OR 2,0; intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,2 a 3,4).

Com relação aos exames laboratoriais avaliados (Tabela 2), hematócrito e hemoglobina foram menores na sepse ($p < 0,05$). O número total de leucócitos ($p < 0,05$) foi maior, e a concentração de plaquetas não diferiu entre os grupos ($p = 0,29$). Nas concentrações dos subtipos de leucócitos, os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) apresentaram maiores concentrações na sepse em relação aos controles ($p < 0,001$). A concentração

Tabela 1 - Dados demográficos de casos e controles admitidos na unidade de terapia intensiva

Variáveis	Sepse (casos) (n = 226)	Outros diagnósticos (controles) (n = 226)	Valor de p
Idade (anos)	76 (14)	73 (16)	0,20
Sexo			0,11
Feminino	116 (50,2)	122 (52,8)	
Masculino	115 (49,8)	109 (47,2)	
Origem de admissão			0,12
Emergência	103 (44,6)	112 (48,5)	
Enfermaria	88 (38,1)	91 (39,4)	
Unidade semi-intensiva	40 (17,3)	28 (12,1)	
Razões para admissão			
Infecção-sepse	226 (100)		
Pneumonia nosocomial	82 (35,5)		
Pneumonia comunitária	51 (22,1)		
Infecção urinária	32 (13,9)		
Infecção sem foco definido	17 (7,4)		
Infecção abdominal	15 (6,5)		
Infecção de corrente sanguínea	14 (6,1)		
Outros focos infecciosos	20 (8,4)		
Neurológico		54 (23,4)	
Gastrointestinal		21 (9,1)	
Respiratório		21 (9,1)	
Outros		66 (28,3)	
SAPS 3	70,8 (11,7)	58,0 (13,7)	0,009*
SOFA	5,4 (3 - 7)	3 (1 - 5)	0,000*
Índice de comorbidade de Charlson	2,4 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0,78
Readmissão	51 (22,1)	28 (12,1)	0,003*
Permanência na UTI (dias)	7 (3 - 14)	4 (2 - 7)	0,000*
Permanência hospitalar (dias)	4 (1 - 25)	3 (0 - 12)	0,002*
Desfecho na UTI			0,001*
Alta	166 (71,9)	192 (83,1)	
Óbito	65 (28,1)	39 (16,9)	

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment Score*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por média (desvio padrão), número (%) ou mediana [percentil 25% - 75%]. * Valores de p estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

de neutrófilos bastonados foi expressivamente superior na sepse, assim como a RNL ($p < 0,001$). Os números de linfócitos e monócitos foram inferiores na sepse, mas somente o número de linfócitos foi estatisticamente significativo ($p = 0,002$). Demais exames avaliados, lactato e parâmetros da gasometria (pH, pressão parcial de dióxido de carbono - PaCO₂, pressão parcial de oxigênio - PaO₂ e bicarbonato - HCO₃) não diferiram entre os grupos.

Tabela 2 - Resultados dos exames laboratoriais de casos e controles admitidos na unidade de terapia intensiva

Variáveis	Sepse (casos) (n = 226)	Outros diagnósticos (controles) (n = 226)	Valor de p
Hematócrito (%)	31,4 (6,6)	33,4 (7,3)	0,002
Hemoglobina (g/dL)	10,1 (2,3)	11,0 (2,5)	0,001
Plaquetas (n/uL)	252.731 (166.000 - 320.500)	217.000 (158.000 - 295.000)	0,295
Leucócitos (n/uL)	12.400 (8.890 - 17.740)	10.190 (7.760 - 14.020)	0,049*
Neutrófilos totais (n/uL)	10.393 (6.451 - 15.018)	7.950 (5.313 - 11.208)	0,018*
Neutrófilos bastonados (n/uL)	9.275 (5.779 - 13.721)	929 (572 - 1.766)	0,000*
Neutrófilos segmentados (n/uL)	1.219 (719 - 2.349)	8.697 (5.998 - 12.488)	0,000*
Eosinófilos (n/uL)	0 (0 - 64)	51 (0 - 172)	0,000*
Basófilos (n/uL)	0	12 (0 - 28)	0,000*
Monócitos (n/uL)	640 (380 - 1.065)	703 (500 - 1020)	0,060
Linfócitos (n/uL)	1.041 (571 - 1512)	1.188 (873 - 1.805)	0,002*
Razão neutrófilo-linfócitos (n/uL)	10,7 (5,7 - 17,8)	6,5 (3,46 - 10,5)	0,000*
Lactato (g/dL)	1,7 (1,0 - 3,3)	1,8 (1,08 - 2,5)	0,694
pH	7,4 (7,3 - 7,4)	7,4 (7,3 - 7,4)	0,659
PaCO ₂	37 (31 - 46)	39 (31 - 51)	0,782
PaO ₂	96 (66 - 136)	95 (73 - 122)	0,722
HCO ₃	24,0 (19,1 - 28,7)	24,3 (20,4 - 29,5)	0,557

PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; HCO₃ - bicarbonato. Resultados expressos por média (desvio padrão) ou mediana [percentil 25 - 75%].
* Valores de p estatisticamente significativos (p < 0,05).

Os parâmetros RNL, neutrófilos bastonados e leucócitos totais foram avaliados para determinação da predição de sepse. Os valores de curva ROC foram 0,62 (IC95% 0,55 - 0,69) para RNL, 0,98 (IC95% 0,97 - 1,0) para neutrófilos bastonados e 0,51 (IC95% 0,44 - 0,59) para leucócitos totais. A performance de RNL, leucócitos totais e neutrófilos bastonados para predição de sepse em UTI é descrita na tabela 3. Dentre os três parâmetros o que apresentou melhor desempenho foi a contagem de neutrófilos bastonados seguida pela RNL (Tabela 3).

A RNL e os neutrófilos bastonados tiveram correlação fraca (r = 0,2), positiva e estatisticamente significativa com o tempo de internação na unidade (p < 0,05), mas as correlações foram fracas (r = 0,2); mas, com o tempo

de internação na unidade, esse resultado foi encontrado somente com a RNL (r = 0,3 e p < 0,05).

Em uma análise de regressão logística univariada, foi possível confirmar que a RNL superior a 5,0, o número de leucócitos acima de 12.000mm³/mL e o número de neutrófilos bastonados acima de 10% foram fatores de risco para o diagnóstico de sepse (Tabela 4). Entretanto, nenhum desses parâmetros esteve relacionado à mortalidade dos pacientes. Somente SAPS 3 e SOFA estiveram relacionados com a mortalidade (Tabela 5). Em subanálise pela origem dos pacientes, o maior valor de curva ROC foi encontrado em pacientes oriundos da emergência (0,70) seguido pela unidade semi-intensiva (0,66) e pela enfermaria (0,59).

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo na predição de sepse na admissão na unidade de terapia intensiva

Parâmetro	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
RNL > 5,0	81,0 (75,3 - 85,8)	35,5 (29,3 - 42,0)	55,6 (52,8 - 58,4)	65,1 (57,6 - 71,9)
Neutrófilos bastonados > 10%	98,8 (95,9 - 99,9)	63,7 (52,6 - 74,1)	85,4 (81,4 - 88,6)	96,4 (86,9 - 99,1)
Leucócitos totais > 12.000	36,7 (31,6 - 42,1)	72,13 (66,7 - 77,1)	59,5 (53,9 - 64,9)	50,6 (47,9 - 53,2)
Leucócitos totais < 4.000	6,9 (4 - 11)	95,2 (91,6 - 97,6)	59,3 (40,8 - 75,4)	40,6 (49,4 - 51,7)

IC95% - intervalo de confiança de 95%; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; RNL - razão neutrófilo-linfócito.

Tabela 4 - Regressão logística binária univariada para diagnóstico de sepse

Parâmetro	OR (IC95%)	Valor de p
RNL > 5,0	2,4 (1,5 - 3,5)	0,000*
Neutrófilos bastonados > 10%	154 (35 - 668)	0,000*
Leucócitos totais > 12.000	2,2 (1,5 - 3,24)	0,000*
Leucócitos totais < 4.000	2,12 (0,96 - 4,9)	0,06*
SAPS 3	1,08 (1,062 - 1,099)	0,000*
SOFA	1,23 (1,1 - 1,3)	0,000*

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; RNL - razão neutrófilo-linfócito; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment Score*. * Valores de p estatisticamente significativos (p < 0,05).

Tabela 5 - Regressão logística binária univariada para mortalidade na unidade nos pacientes com sepse

Pârametro	OR (IC95%)	Valor de p
RNL > 5,0	1,42 (0,85 - 2,38)	0,18
Neutrófilos bastonados > 10%	2,13 (1,01 - 4,50)	0,046*
Leucócitos totais > 12.000	1,2 (0,77 - 1,82)	0,45
Leucócitos totais < 4.000	2,5 (1,13 - 5,63)	0,023*
SAPS 3	1,077 (1,05 - 1,09)	0,000*
SOFA	1,33 (1,23 - 1,44)	0,000*

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; RNL - razão neutrófilo-linfócito; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment Score*. Os parâmetros laboratoriais (razão neutrófilo-linfócito, neutrófilos bastonados > 10%, leucócitos totais > 12.000, leucócitos totais < 4.000) foram mensurados até 24 horas prévias à internação na unidade de terapia intensiva, e os escores de gravidade foram mensurados no momento da internação. * Valores de p estatisticamente significativos (p < 0,05).

DISCUSSÃO

A sepse é uma condição que está entre os principais motivos de internação no contexto de terapia intensiva no Brasil.⁽¹⁷⁾ No SPREAD, estudo multicêntrico brasileiro, a taxa estimada de leitos ocupados por pacientes com sepse foi de 30,2% entre os pacientes internados em UTIs, e a mortalidade associada foi de 55,7%.⁽²¹⁾ Na UTI avaliada, a prevalência de sepse foi de 18,4%, com 28% de mortalidade associada. A detecção precoce desta condição está associada a uma menor taxa de mortalidade dentre os acometidos.⁽²²⁾

Em relação ao estudo SPREAD,⁽¹⁷⁾ a amostra era composta por 58% de instituições públicas, e 66% das instituições possuíam alta disponibilidade de recursos. Essa realidade difere do hospital avaliado, que é um hospital privado com certificações internacionais, o que pode justificar a menor prevalência de sepse observada.

Por outro lado, nossa amostra foi predominantemente composta por idosos. Observa-se que o idoso, por sua condição, é a população que apresenta maior prevalência de sepse nos hospitais privados, bem como sepse severa.^(23,24) Em estudo com dados da população da Alemanha, a incidência de sepse foi de 12% em pacientes internados em

terapia intensiva.⁽²⁵⁾ Nessa análise, assim como a nossa, a maior prevalência dos pacientes em terapia intensiva era de idosos.

Não há diferença relacionada às origens das admissões em nossos achados, sendo que a maior parte dos pacientes com sepse era oriunda da emergência ou de outras unidades de internação. Também não houve relação entre o desempenho dos testes e as origens de sepse comunitárias ou hospitalares. Entretanto, em um estudo foi apontado que o risco do paciente para desenvolver sepse na UTI era maior quando ela era oriunda da enfermaria, se comparado com os pacientes provenientes da emergência.⁽²⁶⁾ A readmissão na unidade estava associada a uma maior chance de desenvolver sepse, o que pode estar relacionado com o quadro de imunossupressão decorrente dessa doença.⁽²⁷⁾ Assim como descrito previamente,^(21,28) os principais motivos para admissão dos casos na UTI foram pneumonia (nosocomial ou comunitária) e infecção urinária.

Os critérios para definição de sepse estão sendo revistos pela literatura. Parâmetros como SOFA e qSOFA, foram apresentados como preferenciais pelas definições propostas pela Sepse-3.⁽²⁹⁾ Nosso estudo foi conduzido em um cenário que ainda não utiliza esses critérios, assim como diversas outras instituições. Apesar das últimas definições apontarem bons argumentos para essas indicações, ainda existe controvérsia na literatura, além do tempo necessário para que os serviços avaliem seus contextos e julguem a necessidade da utilização dos parâmetros propostos.

O SOFA e o SAPS 3 foram mais elevados no grupo sepse (p < 0,001), mas não houve diferença no índice de Charlson (p = 0,78). Pacientes que tiveram diagnóstico de sepse na admissão na UTI permaneceram mais tempo no setor, e o tempo de internação foi maior, assim como a taxa de óbito foi maior nestes pacientes. Esses resultados reforçam achados prévios que apontam a sepse como condição associada à maior morbidade e mortalidade.⁽³⁰⁾

O lactato é um parâmetro utilizados nos *bundles* indicados pela *Surviving Sepsis Campaign* para redução da mortalidade na sepse.⁽³¹⁾ Existe controvérsia na literatura sobre o uso desse exame com pressuposto de diagnóstico da sepse.⁽³²⁾ Sua utilização é mais frequentemente associada a uma maior mortalidade, sendo geralmente descrito como um marcador que deve diminuir ao longo do tratamento, demonstrando o sucesso deste nosso estudo, que apresentou resultados laboratoriais prévios à internação (24 horas antes). Assim é justificável que o lactato e os resultados de gasometria, que também auxiliam a identificação de disfunção orgânica, não tenham se alterado ainda, pois o envolvimento orgânico é descrito como consequência do processo de sepse.⁽³³⁾

Todos os parâmetros avaliados no hemograma, exceto o número de plaquetas e monócitos, foram diferentes entre o grupo controle e o de pacientes com sepse. As características observadas nos pacientes foram anemia, leucocitose, neutrofilia e linfocitopenia. Zahorec⁽³⁴⁾ descreveu, pela primeira vez, a relação entre as variações de concentração de neutrófilos e linfócitos em paciente com sepse. O autor apresenta em seu trabalho, que pacientes com essa condição possuem neutrofilia e linfocitose, e sugere que a RNL seja utilizada como marcador de estresse celular do sistema imune em casos de infecção no contexto de terapia intensiva.

Com base na literatura e no comportamento da curva ROC gerada pelos dados desse estudo, o ponto de corte 5,0⁽¹⁹⁾ para RNL se mostrou associado a risco elevado de sepse, com sensibilidade superior a 80%, mas com baixa especificidade. Em países de baixa renda, como o Brasil, um teste de baixo custo, como o hemograma, pode contribuir largamente para identificação precoce da sepse, juntamente de critérios clínicos comumente avaliados. Em um cenário de predição de risco de sepse, a escolha pela maior sensibilidade é dada ao fato de apontar os indivíduos que podem desenvolver a condição.

de Jager et al.⁽¹⁰⁾ demonstraram, mais recentemente, em pacientes com suspeita de pneumonia adquirida na comunidade em contexto de emergência uma diferença significativa entre os valores de RNL, entre pacientes com hemoculturas positiva e negativa. Essa diferença se repetiu nas concentrações de linfócitos, mas não foi observada no número de leucócitos totais e neutrófilos totais.

A RNL é associada na literatura não somente à identificação precoce da sepse, mas também aos escores de severidade de doença como SOFA, SAPS 3 e *Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation* (APACHE).^(34,35) Hwang et al.⁽³⁶⁾ mostram que a RNL determinada no momento da internação na UTI em pacientes com sepse e choque séptico estava associada à mortalidade em 28 dias. Em nosso estudo, não foi possível observar relação com a mortalidade, utilizando um ponto de corte de 5 para RNL. Cabe ressaltar que os dados de RNL coletados representaram até 24 horas prévias à internação, e o desfecho mortalidade foi considerado na unidade, e não 28 dias de internação.

Zhang et al.⁽³⁷⁾ avaliaram em um hospital 120 pacientes que foram encaminhados à realização de hemocultura e possuíam dois ou mais critérios de SRIS. Eles relacionaram RNL, leucócitos totais e parâmetros inflamatórios (proteína C-reativa e prolactina) com a sepse detectada por SRIS com foco infeccioso comprovado, ou SRIS sem foco infeccioso comprovado. Neste estudo, foi possível observar que a prolactina teve melhor acurácia, seguida da RNL. Nossa seleção não levou em consideração a solicitação de

hemocultura, pois nosso objetivo é avaliar a RNL como preditora precoce de sepse, visto que é sabido que o diagnóstico de sepse pode ocorrer na ausência da hemocultura positiva.⁽³⁸⁾ Também, no contexto de saúde de países de baixa e média renda, não é frequente a disponibilidade de exames específicos como a prolactina.⁽³⁷⁾

Um achado que merece destaque é a acurácia encontrada na presença de neutrófilos bastonados acima de 10% em prever o diagnóstico de sepse. Este parâmetro é um dos critérios utilizados no sistema de SRIS.⁽²⁰⁾ Esse critério, que inclui outras alterações além da presença de neutrófilos imaturos, como taquicardia, taquipneia, leucocitose e leucopenia, está sendo discutido pela literatura.^(3,39) Independente do uso ou não dessa classificação, é pouco frequente a utilização deste parâmetro nas avaliações dos marcadores laboratoriais para sepse. Um motivo pode estar relacionado ao fato de que, para que sejam obtidos esses valores, é necessário um exame manual de microscopia, o que impacta em custos elevados com profissionais analistas clínicos.

Entretanto, a determinação do número de neutrófilos bastonados é examinador-dependente, e não automatizada, o que impacta na recomendação do *American College of Pathology* para apresentação de número de neutrófilos bastonados, somado ao de neutrófilos segmentados.⁽⁴⁰⁾ Lawrence et al.⁽⁴¹⁾ apresentaram a técnica de citometria de fluxo como mais acurada para determinação de neutrófilos bastonados em crianças recém-nascidas. Entretanto, essa tecnologia não está disponível na maior parte dos serviços de saúde brasileiros, assim como de outros países de baixa e média renda. Os testes de acurácia realizados neste estudo levaram em consideração os diagnósticos clínicos e mostram um impacto, além dos possíveis limitantes atrelados à técnica de leitura manual das células.

Delineamentos do tipo caso-controle são descritos pela literatura como estudos rápidos e com boa relação de custo-efetividade.⁽⁴²⁾ Ainda pontos fortes deste delineamento são a capacidade de selecionar um bom número de casos de forma padronizada. Considerando as limitações de estudos do tipo caso-controle, esse estudo minimizou a presença de vieses de seleção pela randomização na seleção dos controles e utilizou dados de prontuários médicos, que são registrados por um sistema de informação padronizado e por uma equipe treinada e capacitada para tal. A determinação dos fatores de risco entre os casos e controles foi minimizada pelo uso de métodos padronizados.

Outra limitação apontada nesse estudo é a não discriminação de paciente com doenças hematológicas ou em uso de drogas imunossupressoras, o que poderia causar alterações no exame do hemograma.⁽⁴³⁾

CONCLUSÃO

Nosso estudo forneceu evidências sobre a utilização da razão neutrófilo-linfócito e neutrófilos bastonados em combinação com outros parâmetros na detecção precoce de sepse. Os parâmetros apresentados neste estudo são de baixo custo e de fácil execução pelos serviços de saúde,

reforçando sua utilização em países de baixa e média renda, como o Brasil. A sepse é uma condição de alterações fisiológicas complexas e, para garantir um diagnóstico confiável, outros critérios laboratoriais devem ser solicitados, como hemocultura e marcadores inflamatórios como proteína C-reativa, ou prolactina, quando disponíveis.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of sepsis and mortality in patients admitted to an intensive care unit.

Methods: Case-control study of adult patients admitted to an intensive care unit. Patients who had sepsis as the reason for admission and who had a previous complete blood count examination were included as case patients. The following statistical analyses were performed: ROC curves, binary logistic regression, and Mann-Whitney and Pearson's chi-square tests. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The ROC curve values were 0.62 for neutrophil-lymphocyte ratio, 0.98 for band neutrophils and 0.51 for total

leukocytes. The presence of a neutrophil-lymphocyte ratio greater than 5.0, leukocyte count above $12,000\text{mm}^3/\text{mL}$ and band neutrophil percentage above 10% were risk factors for sepsis; however, only the SAPS 3 and SOFA score were related to patient mortality.

Conclusion: The neutrophil-lymphocyte ratio and band neutrophils in combination with other parameters may be markers for the early detection of sepsis in intensive care units.

Keywords: Sepsis/diagnosis; Blood cell count; Clinical laboratory techniques; Lymphocyte count/methods; Neutrophils; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
- Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Design. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):147-55.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-38.
- Maclay T, Reppann A. The impact of early identification and a critical care-based sepsis response team on sepsis outcomes. *Crit Care Nurse.* 2017;37(6):88-91.
- Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care.* 2017;21(1):73.
- Martin JB, Badeaux JE. Interpreting laboratory tests in infection: making sense of biomarkers in sepsis and systemic inflammatory response syndrome for intensive care unit patients. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(1):119-30.
- Lora-Andosilla M, Cantillo-García K, Borré-Naranjo D, Buelvas-Villalba M, Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C. Biomarkers in sepsis. In: Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C, editors. *Sepsis*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 2018. p. 39-50.
- Dal-Pizzol F, Ritter C. À procura do Santo Graal: aonde vamos com os biomarcadores na sepse? *Rev Bras Ter Intensiva [Internet].* 2012;24(2):117-8.
- Nobre V, Borges I; Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI). Prognostic value of procalcitonin in hospitalized patients with lower respiratory tract infections. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(2):179-89.
- de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(10):e46561.
- Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):675-81.
- Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):472-82.
- Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail.* 2015;37(2):225-9.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica.* 2010;44(3):559-65.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
- Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer [Internet]. c1997-2019. [cited 2019 Jan 21]. Available from: <http://www.randomizer.org/>
- Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JI, Ranzani OT. The Epimed Monitor ICU Database®: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):418-26.

18. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2006;32(5):796.
19. Gürol G, Ciftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(4):521-5.
20. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AF, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights from a Prospective Database of ED Patients with Infection. *Chest.* 2017;151(3):586-96.
21. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-9.
22. Westphal GA, Feijó J, Andrade PS, Trindade L, Suchard C, Monteiro MA, et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(2):113-23.
23. Miller EJ, Linge HM. Age-related changes in immunological and physiological responses following pulmonary challenge. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6). pii: E1294.
24. Banerjee D, Opal SM. Age, exercise, and the outcome of sepsis. *Crit Care.* 2017;21(1):286.
25. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1980-9.
26. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308-16.
27. van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, Frencken JF, Scicluna BP, Klouwenberg PM, et al. The host response in patients with sepsis developing intensive care unit-acquired secondary infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):458-70.
28. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187990.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
30. Paary TT, Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Clinical profile and outcome of patients with severe sepsis treated in an intensive care unit in India. *Ceylon Med J.* 2016;61(4):181-4.
31. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.
32. Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, Japiassú AM, Azevedo LC, Oliveira MC. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):361-5.
33. Bakker J. Lactate is THE target for early resuscitation in sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(2):124-7.
34. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislav Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
35. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
36. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017;35(2):234-9.
37. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2215-9.
38. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest.* 2016;150(6):1251-9.
39. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
40. Etzell JE. To and front on band count reporting and clinical utility. *CAP Today* [Internet]. Northfield, IL: Cap Today; 2010; [cited 2019 Jan 21]. Available from: http://www.captodayonline.com/Archives/1110/1110f_band.html
41. Lawrence SM, Eckert J, Makoni M, Pereira HA. Is the use of complete blood counts with manual differentials an antiquated method of determining neutrophil composition in newborns? *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(4):403-13.
42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
43. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV, Nobre V. Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):212-9.