

# Contagem automatizada de granulócitos imaturos em pacientes de uma unidade de terapia intensiva com suspeita de infecção

## *Automated immature granulocyte count in patients of the intensive care unit with suspected infection*

Leticia R. Lima<sup>1</sup>; Gustavo S. P. Cunha<sup>2</sup>; Keite S. Nogueira<sup>1</sup>; Samuel Ricardo Comar<sup>1</sup>

1. Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR); Curitiba, Paraná, Brasil. 2. Universidade Federal do Paraná (UFPR); Curitiba, Paraná, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** Diagnosticar infecções em pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) é vital para implementar terapias apropriadas. A contagem automatizada de granulócitos imaturos (IG) em analisadores hematológicos é rápida e sem custos adicionais. A taxa de IG elevada está associada a infecções. **Objetivos:** Avaliar IG como indicador de infecção em pacientes adultos da UTI do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) em comparação com culturas de materiais biológicos (padrão-ouro). **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de 200 pacientes adultos com suspeita de infecção da UTI do CHC-UFPR. As contagens automatizadas de granulócitos imaturos absolutas (IG#) e relativas (IG%) foram realizadas no Sysmex-XN-3000, e as culturas e as hemoculturas, manualmente ou no Bactec-FX. As características de desempenho de teste diagnóstico para IG# e IG% foram avaliadas. **Resultados:** Os intervalos de referência (IR) obtidos para IG# e IG% foram  $0,06 \times 10^3/\mu\text{l}$  e 0,6%, respectivamente, com sensibilidade para ambos de 74,4% e especificidade de 25,3% para IG# e 26,6% para IG%. A curva receiver operating characteristic (ROC) mostrou valor de corte de  $0,33 \times 10^3/\mu\text{l}$  para IG#, sensibilidade de 28%, especificidade de 82,3% e área sob a curva (AUC) de 0,521. Para IG%, o valor de corte foi de 1,35%, sensibilidade de 44,6%, especificidade de 64,6% e AUC de 0,532. Valores de corte de IG% < 3% aumentaram a especificidade para 88%. **Conclusão:** IRs de IG% e IG# apresentaram sensibilidade elevada e são úteis na triagem de infecção nos pacientes da UTI. Os VCs demonstrados pelas curvas ROC para IG% e IG# apresentaram elevada especificidade, sendo, portanto, úteis para exclusão de diagnóstico de sepse nos pacientes da UTI. IG mostrou-se útil para triagem e confirmação de infecção em pacientes de UTI.

**Unitermos:** unidades de terapia intensiva; automação laboratorial; infecção.

### ABSTRACT

**Introduction:** Diagnosing infections in intensive care unit (ICU) patients is vital to provide appropriate therapies. Hematological analyzers perform automated immature granulocyte counts (IG) quickly and with no additional cost when compared to traditional microbiological cultures. Elevated IG is directly associated with infections and inflammation. **Objectives:** Evaluate IG as infection marker in adult inpatients at the ICU-Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), compared to cultures of biological materials (gold standard). **Material and methods:** Samples of 200 adult inpatients at CHC-UFPR ICU with suspected infection were used. Absolute (IG#) and relative (IG%) counts were performed on the Sysmex XN-3000. Cultures and blood cultures were performed either manually or on Bactec FX. Diagnostic accuracy and agreement for IG# and IG% were evaluated. **Results:** The reference intervals (RI) obtained for IG# and IG% were  $0.06 \times 10^3/\mu\text{l}$  and 0.6%, respectively, with sensitivity for both of 74.4% and specificity of 25.3% for IG#, and 26.6% for IG%. The receiver operating characteristic (ROC) curve showed cut-off value of  $0.33 \times 10^3/\mu\text{l}$  for IG#, sensitivity of 28%, specificity of 82.3%, and area under the curve (AUC) of 0.521. For IG%, cut-off value was 1.35%, sensitivity 44.6%, specificity 64.6%, and AUC 0.532. CV < 3%

increased specificity to 88%. **Conclusion:** RI of IG% and IG# showed high sensitivity and are useful in screening for infection in ICU patients. The CVs demonstrated by the ROC curves showed high specificity and are helpful on the exclusion of sepsis diagnosis in ICU patients. IG was shown to be useful for screening and confirmation of infection in ICU patients.

**Key words:** intensive care units; automation laboratory; infection.

## RESUMEN

**Introducción:** Diagnosticar infecciones en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) es de suma importancia para proporcionar el tratamiento adecuado. El conteo automatizado de granulocitos inmaduros (GI) en analizadores hematológicos es rápido y sin costes adicionales. La elevada tasa de GI está asociada a infecciones. **Objetivos:** Evaluar GI como indicador de infección en pacientes adultos de la UCI del Complejo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) en comparación a culturas de materiales biológicos (estándar de oro). **Material y métodos:** Se analizaron muestras de 200 pacientes adultos con sospecha de infección de la UCI del CHC-UFPR. Los conteos automatizados de granulocitos inmaduros absolutos (GI#) e relativos (GI%) se realizaron en el Sysmex-XN-3000, y los cultivos y hemocultivos, manualmente o en el Baectec-FX. Se han evaluado precisión diagnóstica y concordancia para GI# y GI%. **Resultados:** Los rangos de referencia obtenidos para GI# y GI% fueron  $0,06 \times 10^3/\mu\text{l}$  y 0,6%, respectivamente, con sensibilidad para ambos de 74,4% y especificidad de 25,3% para IG# y 26,6% para IG%. La curva receiver operating characteristic (ROC) ha mostrado valor de corte de  $0,33 \times 10^3/\mu\text{l}$  para IG#, sensibilidad de 28%, especificidad de 82,3% y área bajo la curva (AUC) de 0,521. Para GI%, el valor de corte ha sido 135%, sensibilidad de 44,6%, especificidad de 64,6% y AUC de 0,532. Valores de corte de  $GI\% < 3\%$  aumentaron la especificidad para 88%. **Conclusión:** Rangos de referencia de GI% y GI# presentaron sensibilidad elevada y son útiles en el triaje de infecciones en pacientes de UCI. Los valores de corte enseñados por las curvas ROC presentaron alta especificidad, permitiendo la identificación adecuada de los pacientes sanos. GI se ha mostrado útil para triaje y confirmación de infección en pacientes de UCI.

**Palabras clave:** unidades de cuidados intensivos; automatización de laboratorios; infección.

## INTRODUÇÃO

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) encontram-se em estado de saúde vulnerável, passando por diversos procedimentos invasivos que os expõem ao risco de contrair uma infecção. Isso pode estar relacionado com a gravidade da doença, as condições físicas, psíquicas e nutricionais, o tempo de internação e o tratamento empregado<sup>(1)</sup>. Tais condições favorecem o desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas, estando associadas ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade nessa população<sup>(2,3)</sup>.

Quando há suspeita de infecção, são realizados exames laboratoriais, como hemograma, exames bioquímicos e cultura de materiais biológicos para a correta identificação do patógeno e o melhor plano da antibioticoterapia. As culturas de amostras do sítio infeccioso, como urocultura, amostras respiratórias e secreção de abscessos, são realizadas com o objetivo de identificar o microrganismo causador de infecção<sup>(2)</sup>. Na suspeita de infecção

de corrente sanguínea, pelo menos dois conjuntos de frascos de hemocultura são coletados para a identificação de bactérias aeróbias e anaeróbias<sup>(4-6)</sup>.

Evidenciar o sítio infeccioso, assim como identificar o agente patogênico e seu respectivo perfil de sensibilidade, é essencial para a correta terapia antimicrobiana. No entanto, a principal desvantagem da cultura é o tempo necessário para a liberação de resultados devido à prolongação do período de incubação, sendo necessários outros exames para auxiliar o profissional no direcionamento do tratamento. O hemograma é um teste de execução mais rápida do que a cultura e fornece parâmetros que auxiliam a avaliação. Pacientes com infecção podem apresentar as contagens de leucócitos alteradas, bem como a presença de células imaturas da linhagem dos granulócitos no sangue periférico em casos de infecções agudas, o que pode diferenciá-los de pacientes saudáveis<sup>(7)</sup>.

Células imaturas, ou granulócitos imaturos (IG), que englobam a contagem de mielócitos, metamielócitos e promielócitos, podem

ser quantificadas por analisadores automatizados de hemograma, como o equipamento Sysmex XN-3000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). Nesses equipamentos, a contagem de IG é realizada por meio de citometria de fluxo no canal WDF, e a diferenciação é feita com base na granularidade da célula (dispersão lateral) e no teor de ácido nucleico (fluorescência lateral pelo reagente Lyserscell WDF)<sup>(8)</sup>.

O diagnóstico e o tratamento de infecções são importantes para a prevenção de complicações como a sepse, definida como a “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”, que induz uma síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas<sup>(9)</sup>. A sepse está relacionada com alta taxa de mortalidade; essa tese pode ser comprovada em estudos realizados com pacientes internados em UTI no Brasil<sup>(10,11)</sup>, onde a incidência de sepse chega a 36,3% para cada 1000 pacientes/dia, com uma taxa de mortalidade de 55%, podendo chegar a 63%<sup>(10)</sup>.

O objetivo deste estudo foi verificar se a contagem automatizada de IG, obtida no analisador hematológico Sysmex XN 3000, pode ser utilizada como um marcador de diagnóstico precoce útil para o controle de infecção em pacientes adultos internados na UTI do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), em comparação com culturas de materiais biológicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Local de estudo, amostras e pacientes

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo realizado em 200 pacientes adultos com suspeita de infecção, com idades médias de  $59 \pm 16,7$  anos, com predominância do sexo feminino, internados na Unidade de Terapia Semi-intensiva, na UTI Adulto e na UTI Cardiovascular do CHC-UFPR, no período de abril a julho de 2017, com hemograma e hemocultura solicitados no mesmo dia.

As contagens automatizadas absolutas e relativas de IG (IG# e IG%, respectivamente), assim como as contagens de leucócitos totais (LEUC) e de neutrófilos (NEUT), foram obtidas a partir de amostras colhidas em EDTA<sub>2</sub> dos hemogramas automatizados realizados na mesma data da hemocultura. Os pacientes foram selecionados a partir da análise de 200 hemoculturas, realizadas de forma automatizada no equipamento BACTEC-FX (Becton Dickinson and Company, Nova Jersey, EUA), com amostras separadas em dois grupos: positivas e negativas. Nas

hemoculturas negativas, por meio do Sistema de Informação Hospitalar do CHC-UFPR (SIH), foram coletados dados referentes a outras culturas de microrganismos solicitadas no mesmo dia da hemocultura, como: aspirado, biópsia, coprocultura, cultura de cateter, cultura de fungos, escara, escarro, cultura de líquidos e liquor, secreção de ferida e abscesso, secreção traqueal e urocultura. Após essa primeira análise, os pacientes foram divididos em indivíduos com culturas positivas e aqueles com culturas negativas. No SIH, dados sobre uso de antibióticos, idade, sexo e dados clínicos dos pacientes também foram coletados. O intervalo de referência (IR) para os parâmetros IG# e IG% foi obtido a partir da análise de 200 pacientes adultos ambulatoriais, seguindo as diretrizes recomendadas no documento C28-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute [(CLSI), 2008]<sup>(12)</sup>. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPR, sob o número CAAE: 89702818.6.0000.0096. Foram excluídos do estudo indivíduos com idade inferior a 17 anos, com diagnóstico de neoplasias malignas ou benignas e doenças hematológicas.

### Princípios de medição do Sysmex XN-3000

Um analisador hematológico Sysmex XN-3000 (Kobe, Japão), número de série 25477, versão do *software* 00-19D foi utilizado neste estudo. O instrumento analisa 100 amostras por hora e fornece 31 parâmetros reportáveis em sangue total, além de realizar análise de líquidos biológicos. A contagem diferencial de leucócitos foi determinada pelo canal WDF; e a contagem global de leucócitos e eritroblastos, pelo canal WNR. O canal WDF (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e IG) utiliza dispersão de luz e fluorescência, separando os grupos de células por complexidade interna e conteúdo de ácido desoxirribonucleico (DNA)/ácido ribonucleico (RNA). O canal WNR (leucócitos, basófilos e eritroblastos) também utiliza dispersão de luz e fluorescência, porém separa as células por tamanho e conteúdo de DNA/RNA<sup>(13)</sup>.

### Análises estatísticas

Os dados coletados foram tabulados no *software* Microsoft Office Excel 2016 e analisados pelo *software* IBM SPSS Statistics (Versão 25, IBM Corporation, 2017, Armonk, NY, USA). Foram avaliadas as características de desempenho de teste diagnóstico para os parâmetros IG#, IG%, LEUC e NEUT. A curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi analisada com intervalo de confiança (IC) de 95% para a estimativa da área sobre a curva (AUC), assim como valores de sensibilidade e especificidade dos valores de corte.

## RESULTADOS

### Características da população

Dos 200 pacientes analisados, 79 apresentaram culturas negativas (39,5%) e 121, culturas positivas (60,5%). Quanto ao uso de antimicrobianos no dia da coleta da cultura, 172 pacientes utilizavam medicação; destes, 63 eram pacientes com culturas negativas (79,9% desse grupo), e 109, com cultura positiva (90,1%). Apenas 28 pacientes não utilizavam antimicrobiano. As características da população estão resumidas na **Tabela 1**.

Das 121 culturas positivas, 81 eram hemoculturas; 19, uroculturas; oito, culturas respiratórias; duas, culturas de liquor; e 11, culturas gerais (biópsia, cultura de cateter, coprocultura, escara, líquidos e secreções). Entre os agentes etiológicos encontrados, 49,6% ( $n = 60$ ) das infecções avaliadas eram causadas por bactérias Gram positivas (Gram+); 27,3% ( $n = 33$ ), por bactérias Gram negativas (Gram-); 9,1% ( $n = 11$ ), por bactérias Gram+ e Gram-; 13,2% ( $n = 16$ ), por fungos; e 0,8% ( $n = 1$ ), por micobactérias (MB). A **Tabela 2** apresenta a classificação dos pacientes pelo tipo de cultura e por grupos de microrganismos.

O microrganismo mais isolado foi o *Staphylococcus coagulase* negativo (43 amostras), seguido por *Candida* ssp. (13), *Klebsiella pneumoniae* (12), *Staphylococcus aureus* (oito), *Escherichia coli* (sete), *Enterococcus faecalis* (seis) e *Pseudomonas aeruginosa* (cinco). Os principais microrganismos isolados nas amostras estão representados da **Tabela 3**.

TABELA 1 – Características da população

Características	Total	Cultura negativa	Cultura positiva
Pacientes	200	79 (39,5%)	121 (60,5%)
Idade	59,33 (17-90)	57,13 (17-90)	60,77 (21-90)
Homem/mulher	89/111	31/48	58/63
Uso de antimicrobiano			
Sim	172 (86%)	63 (79,7%)	109 (90,1%)
Não	28 (14%)	16 (20,3%)	12 (9,9%)

TABELA 2 – Classificação dos pacientes pelo tipo de cultura e principal grupo de microrganismo causador da infecção

Tipo de Cultura	Culturas positivas	Grupo de microrganismo				
		Gram+	Gram-	Gram+ e Gram-	Fungos	MB
Hemoculturas	81 (66,9%)	52	15	7	6	1
Urocultura	19 (15,7%)	3	10	0	6	0
Respiratórias	8 (6,6%)	0	4	2	2	0
Liquor	2 (1,7%)	1	0	0	1	0
Culturas gerais	11 (9,1%)	4	4	2	1	0
Total	121 (100%)	60	33	11	16	1

MB: micobactérias.

TABELA 3 – Microrganismos isolados nas culturas de amostras biológicas

Microrganismos isolados	Número de casos ( $n = 136$ )	
	$n$	%
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo*	43	31,6
<i>Candida</i> ssp.**	13	9,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	8,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	5,9
<i>Escherichia coli</i>	7	5,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3,7
Outros***	42	30,9

\*As culturas causadas por bactérias contaminantes de pele (*Staphylococcus coagulase* negativo, *Streptococcus* do grupo *viridans*, diftéricos, espécies de *Bacillus*, *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp.) foram consideradas agentes infecciosos quando sua positividade ocorreu em mais de um frasco de hemocultura; \*\*em três culturas isoladas *Candida albicans*, dois isolados de *Candida glabrata* e oito de *Candida* ssp.; \*\*\*outros: quatro *Acinetobacter baumannii*; quatro *Enterobacter aerogenes*; quatro *Enterococcus faecium*; quatro *Serratia marcescens*; três *Cryptococcus neoformans*; três *Enterobacter cloacae*; três *Proteus mirabilis*; três *Staphylococcus epidermidis*; dois *Corynebacterium*; dois *Streptococcus pneumoniae*; uma *Burkholderia cepacia*; uma *Citrobacter freundii*; uma *Klebsiella ozaenae*; uma *Morganella morganii*; uma *Mycobacterium tuberculosis*; uma *Propionibacterium acnes*; uma *Pseudomonas putida*; uma *Salmonella typhimurium*; uma *Staphylococcus haemolyticus*; uma *Streptococcus viridans*.

### Análise das características do teste diagnóstico

O IR obtido para os parâmetros IG# e IG% foi de 0,06  $\times 10^3/\mu\text{l}$  e de 0,6%, respectivamente. Obteve-se sensibilidade para ambos de 74,4% quando os valores foram maiores que o IR, com especificidade de 25,3% para IG# e de 26,6% para IG%, quando os valores foram menores que o IR. Quando realizada a análise da curva ROC, o melhor valor de corte encontrado foi de 0,33  $\times 10^3/\mu\text{l}$  para o IG#, apresentando sensibilidade de 28% e especificidade de 82,3%, com AUC de 0,521. Para o IG%, o melhor valor de corte encontrado foi de 1,35%, com sensibilidade de 44,6% e especificidade de 64,6%, com AUC de 0,532. Para o IG%, quando utilizado um valor de corte de 3%, houve aumento da especificidade para 88%, quando  $IG < 3\%$ , e da sensibilidade de 19%, quando  $IG \geq 3\%$ . A **Figura 1** mostra as curvas ROC para o IG#, IG%, LEUC e NEUT, com os seus devidos valores de corte, encontrados na análise estatística.

As características dos testes diagnósticos estão apresentadas na **Tabela 4**.

A **Figura 2** demonstra o percentual de captura dos IRs e dos VCs, por meio da curva ROC, para IG%, IG#, LEUC e NEUT (%) em relação aos grupos de microrganismos que foram identificados nas culturas. Em 87,5% dos casos de infecções causadas por fungos, o IG% estava acima do valor de referência de 0,6% e o IG# estava acima de 0,06  $\times 10^3/\mu\text{l}$  em 93,8% dos casos de infecções fúngicas. Para as infecções causadas somente por bactérias Gram-, somente Gram+ e por ambos os grupos de bactérias, os valores de IG# e IG% foram acima do IR em aproximadamente 70% das culturas. Valores de corte de  $IG\# \geq 0,33 \times 10^3/\mu\text{l}$  e de  $IG\% \geq 1,35\%$

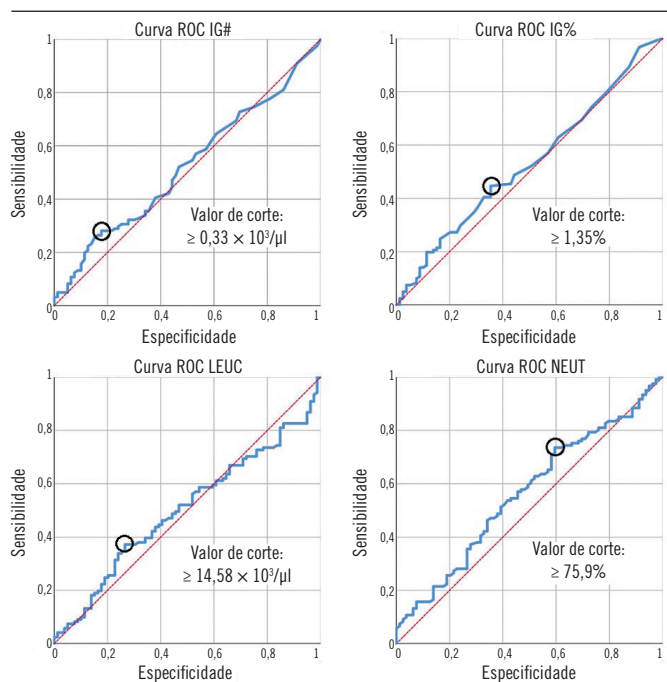


FIGURA 1 – Curva ROC e valores de corte para IG#, IG%, LEUC e NEUT

ROC: receiver operating characteristic; IG#: contagens automatizadas absolutas; IG%: contagens automatizadas relativas; LEUC: leucócitos; NEUT: neutrófilos.

TABELA 4 – Características do teste diagnóstico quando comparados os valores de IG# e IG% em culturas positivas e negativas

	Valores de corte	SENS	ESP	AUC	95% IC
IG#	> 0,06 × 10 <sup>3</sup> /µl	74,4%	25,3%	0,521	0,44-0,602
IG%	> 0,6%	74,4%	26,6%	0,532	0,45-0,613
IG#	≥ 0,33 × 10 <sup>3</sup> /µl	28%	82,3%	0,521	0,44-0,602
IG%	≥ 1,35%	44,6%	64,6%	0,532	0,45-0,613
IG%	≥ 3%	19%	88%	0,532	0,45-0,613
LEUC	≥ 14,58 × 10 <sup>3</sup> /µl	37,2%	73,4%	0,503	0,422-0,583
NEUT	≥ 75,9%	73,6%	40,5%	0,562	0,481-0,642

IG#: contagem automatizada absoluta de granulócitos imaturos; IG%: contagem automatizada relativa de granulócitos imaturos; LEUC: leucócitos totais; NEUT: neutrófilos; SENS: sensibilidade; ESP: especificidade; AUC: área sobre a curva; IC: intervalo de confiança.

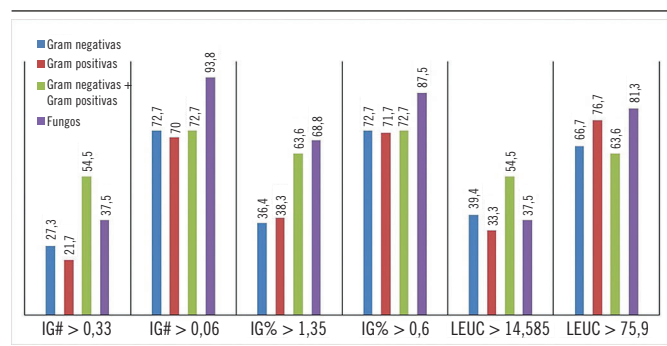


FIGURE 2 – Valores de corte das contagens de IG#, IG%, LEUC e NEUT e percentual de captura de acordo com os grupos de microrganismos

IG#: contagens automatizadas absolutas; IG%: contagens automatizadas relativas; LEUC: leucócitos; NEUT: neutrófilos.

capturaram 37,5% e 68,8% das culturas positivas para fungos, respectivamente. Já valores de corte de LEUC ≥ 14,585 × 10<sup>3</sup>/µl e de NEUT ≥ 75,9% capturaram 37,5% e 81,3% das culturas positivas para fungos, respectivamente. As culturas causadas por ambas as bactérias Gram- e Gram+ apresentaram IG% ≥ 1,35% e NEUT ≥ 75,9% em 63,6%, respectivamente; e IG# ≥ 0,33 × 10<sup>3</sup>/µl e LEUC ≥ 14,585 × 10<sup>3</sup>/µl em 54,5%, respectivamente. Infecções causadas por Gram- e Gram+ foram detectadas em 66,7% e 76,7% das vezes em que NEUT foram ≥ 75,9%, respectivamente. A única cultura causada por micobactérias teve seu valor alterado para IG# e IG%.

## DISCUSSÃO

Entre as culturas positivas observadas neste estudo, a hemocultura foi a mais prevalente, com 66,9% do total. O principal patógeno encontrado foi a bactéria Gram+ *Staphylococcus coagulans* negativo (31,6%). Esse achado difere de outros estudos epidemiológicos sobre infecções em pacientes internados em UTI, nos quais o principal patógeno encontrado foi o *Staphylococcus aureus*<sup>(14, 15)</sup>. A bactéria Gram- *Klebsiella pneumoniae* (8,8%) e os fungos do gênero *Candida* ssp. (9,6%) foram os mais isolados nos seus grupos, conforme observado no trabalho da Secretaria do Estado da Saúde do Paraná (2018), no qual tais agentes também foram os principais causadores de infecções hospitalares no ano de 2017<sup>(16)</sup>.

Os valores de referência obtidos por meio da análise de pacientes ambulatoriais apresentaram intervalos de normalidade entre 0-0,06 × 10<sup>3</sup>/µl para o IG# e 0%-0,6% para IG%. Esses valores foram os mesmos obtidos por Monteiro (2016)<sup>(17)</sup> – que utilizou pacientes doadores de sangue como grupo-controle – e semelhantes ao encontrados em Bruegel *et al.* (2004)<sup>(18)</sup>, que definiram IG# < 0,06 × 10<sup>3</sup>/µl e IG% < 5% como valores normais para os parâmetros<sup>(17, 18)</sup>. Valores superiores foram encontrados por Senthilnayagam *et al.* (2012)<sup>(14)</sup>: IG# variou de 0,01-0,09 × 10<sup>3</sup>/µl e IG% de 0,2%-0,8%. O valor de corte obtido na curva ROC para melhor discriminar os casos foi superior ao encontrado para o IR, com IG# ≥ 0,33 × 10<sup>3</sup>/µl e IG% ≥ 1,35%. Ansari-Lari *et al.* (2003)<sup>(7)</sup> e Senthilnayagam *et al.* demonstraram que valores de IG acima de 3% são considerados ótimos para a identificação de infecção/sepsis e podem ajudar o laboratório de microbiologia a acelerar a avaliação dos pacientes. Neste estudo, IG < 3% apresentou especificidade de 88%, sendo, portanto, útil para exclusão de diagnóstico de sepsis nos pacientes internados na UTI.

Utilizando o IR como valor de corte, foi encontrada uma sensibilidade de 74,4% para ambos os parâmetros, IG# e IG%, valor que está de acordo com a literatura<sup>(14, 19, 20)</sup>. No entanto, a especificidade de 25,3% para IG# e de 26,6% para IG% ficou abaixo

do observado em outros estudos<sup>(14, 19, 21, 22)</sup>. Essa diferença entre os resultados estabelecidos pode ser atribuída a alguns vieses do estudo, como o uso de antibiótico até a coleta da amostra; investigação insuficiente ou incompleta; infecção causada por microrganismos de difícil crescimento ou incomum na prática laboratorial; e alterações clínicas relacionadas com processos inflamatórios e não infecciosos, como a síndrome de resposta inflamatória. Embora a cultura seja considerada padrão-ouro para o diagnóstico de sepse, resultados negativos são observados em 40%-60% das culturas realizadas em pacientes com essa condição clinicamente estabelecida<sup>(23, 24)</sup>.

Apesar das recomendações para realizar a coleta de cultura antes do uso de antibioticoterapia, 86% dos pacientes estavam em uso da medicação. O uso de antimicrobianos diminui a chance de positividade da cultura, pois eles possuem efeito bactericida ou ação bacteriostática, o que pode inibir o crescimento bacteriano<sup>(3, 6, 25)</sup>. Outra limitação do estudo é o fato de ele ser retrospectivo, pois a coleta de dados depende da solicitação correta de exames laboratoriais e do preenchimento adequado e preciso dos dados e das indicações dos exames no sistema, que podem interferir em uma análise mais completa e significativa dos resultados obtidos.

Ao utilizar o IR como valor de corte nas infecções, que apresentaram maior sensibilidade no estudo, observou-se que nas infecções causadas por fungos, os valores de IG# e IG% estavam alterados em 93,8% e 87,5% dos casos, respectivamente; nos outros grupos, apenas em 70% das culturas. Resultado semelhante foi encontrado para os NEUT (valor de corte > 75,9%): 81,3% das infecções fúngicas; 76,7% de Gram+; e, para os demais grupos, aproximadamente 65%. Com o valor de corte do IG% encontrado na curva ROC, que aumentou a especificidade e diminuiu a

sensibilidade, houve diminuição da captura das infecções, sendo fungos (68,8%) e Gram- (36,4%).

Vários estudos demonstraram a relevância da contagem automatizada de IG, que apresentou maior especificidade, sensibilidade e precisão quando comparada com a contagem manual, que se difere em relação à quantidade de células contadas e em sua aplicação na prática clínica, pois apresenta aumento significativo em pacientes com sepse neonatal e em adultos, estando também relacionada com a maior gravidade da infecção quando o IG está elevado<sup>(14, 26-30)</sup>.

Com perspectivas de continuar este trabalho, observou-se a necessidade de realizar uma análise mais completa sobre a clínica dos pacientes, baseando-se, como recomendado por Singer (2016)<sup>(9)</sup>, nos sinais e sintomas de cada um, comparando-os com os parâmetros estabelecidos pelo *escore* de avaliação sequencial de falhas em órgãos Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Essa combinação clinicolaboratorial permitirá maior probabilidade nos dados obtidos, além de melhorar a utilização de IG% e IG#.

## CONCLUSÃO

Com os valores do IR de IG% e IG#, a sensibilidade apresentou-se elevada, servindo de auxílio na triagem de infecção nos pacientes internados na UTI. Os valores de corte demonstrados pelas curvas ROC apresentaram alta especificidade, o que possibilitou a exclusão de diagnóstico de sepse nos pacientes da UTI. Por meio desses resultados, valores de IG mostraram-se úteis para triagem, confirmação e exclusão de infecção em pacientes de UTI.

## REFERÊNCIAS

1. Basso ME, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, Santos KF. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). RBAC. 2016; 48(4): 383-8. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/prevalencia-de-infecoes-bacterianas-em-pacientes-internados-em-uma-unidade-de-terapia-intensiva-uti/>.
2. Ruschel DB, Rodrigues AD, Formolo F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. RBAC. 2017; 49(2): 158-63. doi: 10.21877/2448-3877.201600503.
3. Araujo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. J Infect Control. 2012; 1(1): 8-19. Disponível em: [http://www.iqg.com.br/pbsp/img\\_up/01355393320.pdf](http://www.iqg.com.br/pbsp/img_up/01355393320.pdf).
4. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013;

57(4): e22-e121. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719886/>.

5. Instituto Latino-Americano de Sepse. Sepse: um problema de saúde pública. Conselho Federal de Medicina. Brasília; 2015. 90p. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepse-um-problema-de-saude-publica-cfm-ilas.pdf>.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for a management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3): 304-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101605>.
7. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the sysmex XE-2100: relationship to infection and sepsis. Am J Clin Pathol. 2003; 120: 795-9. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.887.9648&rep=rep1&type=pdf>.
8. Maenhout TM, Marcelis L. Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex haematology XN series compared to microscopic

- differentiation. *J Clin Pathol.* 2014; 67(7): 648-50. Disponível em: <http://jcp.bmj.com/content/67/7/648.long>.
9. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
  10. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA. 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. doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
  11. Barros LLS, Maia CSE, Monteiro MC. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em unidade de terapia intensiva. *Cad Saúde Coletiva.* 2016; 24(4): 388-96. doi: 10.1590/1414-462X201600040091.
  12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 3 ed. Wayne, PA: CLSI Document C28-A3; 2008.
  13. Briggs C, Longair I, Kumar P, Singh D, Machin SJ. Avaliação de desempenho do sistema modular de hematologia Sysmex XN. *J Clin Pathol.* 2012; 65(11): 1024-30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200930>.
  14. Senthilnayagam B, Kumar T, Sukumaran J, Jeya M, Rao KR. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice. *Patholog Res Int.* 2012; 2012: 483670. doi: 10.1155/2012/483670.
  15. Moura MEB, Campelo SMA, Brito FCP, Batista OMA, Araújo TME, Oliveira ADS. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. *Rev Bras Enfermagem.* 2007; 60. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=267020026018>.
  16. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Boletim informativo SONIH – agosto a dezembro de 2017. Sistema online de notificação de infecções hospitalares – SONIH. Avaliação dos indicadores estaduais das infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência microbiana; 2018. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/BoletimSonih\\_20172018.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/BoletimSonih_20172018.pdf).
  17. Monteiro WO. Aplicação do índice de granulócitos imaturos (IG) do hemograma automatizado em pacientes doença renal [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
  18. Bruegel M, Fiedler GM, Matthes G, Thiery J. Reference values for immature granulocytes in healthy blood donors generated on the sysmex XE-2100 automated hematology analyser. *Sysmex J Int.* 2004; 14(1): 5-7.
  19. Cimenti C, Erwa W, Herkner KR, Kasper DC, Müller W, Resch B. The predictive value of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(8): 1429-32. doi: 10.1515/ccm-2011-0656.
  20. Poriska M, Volny L, Kopecky P, Kunstýr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 1-7. doi: 10.1093/icvts/ivy360.
  21. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017; 50(16-17): 956-958. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014.
  22. Huang Y, Xiao J, Cai T, et al. Immature granulocytes: a novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *J Crit Care.* 2019; 50(1): 303-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.12.002.
  23. Prost N, Razazi K, Brun-Buisson C. Unrevealing culture-negative severe sepsis. *Crit Care.* 2013; 17(5): 1001. doi: 10.1186/cc13022.
  24. Phua J, Ngerng WJ, See KC, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care.* 2013; 17(5): R202. doi: 10.1186/cc12896.
  25. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): boas práticas em microbiologia clínica. Barueri, SP: Manole: Minha Editora; 2015.
  26. Ferrazzi DP, Silva PH, Henneberg R. It has the band neutrophil a good correlation with an acute bacterial infection? *Visão Acadêmica, Curitiba.* 2013; 14(4). doi: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v14i4.35109>.
  27. Fernandes B, Hamaguchi Y. Automated enumeration of immature granulocytes. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128(3): 454-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1309/TVGKD5TVB7W9HHC7>.
  28. Ha SO, Park SH, Park JS, et al. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015; 75(1): 36-43. doi: 10.3109/00365513.2014.965736.
  29. Van der Geest PJ, Mohseni H, Brouwer R, Van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld AB. Granulócitos imaturos predizem infecção microbiana e suas sequelas adversas na unidade de terapia intensiva. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 523-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.033.
  30. Lipiński M, Rydzewska G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome. *Prz Gastroenterol.* 2017; 12(2): 140-4. doi: 10.5114/pg.2017.68116.

## AUTOR CORRESPONDENTE

Samuel Ricardo Comar  0000-0002-4632-1593  
e-mail: [srcomar@ufpr.br](mailto:srcomar@ufpr.br)



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.