

Relações Neutrófilo-Linfócito e Plaqueta-Linfócito como Preditores de Insuficiência Cardíaca

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure

Erdal Durmus¹, Tarik Kivrak², Fethullah Gerin³, Murat Sunbul⁴, Ibrahim Sari⁴, Okan Erdogan⁴

Silifke State Hospital, Cardiology Clinic¹, Mersin, Turkey; Sivas Numune Hospital, Cardiology Clinic², Sivas, Turkey; Central Laboratory of Public Health, Department of Clinical Biochemistry³, Istanbul, Turkey; Marmara University Faculty of Medicine, Department of Cardiology⁴, Istanbul, Turkey

Resumo

Fundamento: A relação neutrófilo-linfócito (RNL) e a relação plaqueta-linfócito (RPL) são novos biomarcadores inflamatórios usados como fatores prognósticos em várias doenças.

Objetivos: Comparar a RPL e a RNL de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) àquelas de controles pareados por idade e sexo, avaliar o valor preditivo desses marcadores na detecção de IC, e demonstrar o efeito da RPL e da RNL na mortalidade de pacientes com IC durante o seguimento.

Métodos: Este estudo incluiu 56 pacientes com IC e 40 controles sem IC. Todos os indivíduos foram submetidos a ecocardiografia transtorácica para avaliar a função cardíaca. A RNL e a RPL foram calculadas como as relações entre o número de neutrófilos e o de linfócitos, e entre o número de plaquetas e o de linfócitos, respectivamente. Todos os pacientes com IC foram seguidos após a alta hospitalar para avaliação de mortalidade, eventos cerebrovasculares e re-hospitalização.

Resultados: A RNL e a RPL dos pacientes com IC foram significativamente maiores do que as dos controles ($p < 0,01$). Houve uma correlação inversa entre a RNL e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população do estudo ($r: -0,409$; $p < 0,001$). O melhor ponto de corte da RNL para predizer IC foi 3,0, com 86,3% de sensibilidade e 77,5% de especificidade, e o melhor ponto de corte da RPL para predizer IC foi 137,3, com 70% de sensibilidade e 60% de especificidade. Apenas a RNL foi um preditor independente de mortalidade em pacientes com IC. Um ponto de corte de 5,1 para RNL pode predizer morte em pacientes com IC com sensibilidade de 75% e especificidade de 62% durante um seguimento médio de 12,8 meses.

Conclusões: A RNL e a RPL foram maiores nos pacientes com IC do que nos controles pareados por idade e sexo. No entanto, a RNL e a RPL não foram suficientes para estabelecer o diagnóstico de IC. A RNL pode ser usada para predizer mortalidade durante o seguimento de pacientes com IC. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):606-613)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / sangue; Insuficiência Cardíaca / diagnóstico; Análise Multivariada; Neutrófilos / citologia; Contagem de Leucócitos; Contagem de Linfócitos.

Abstract

Background: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are inflammatory markers used as prognostic factors in various diseases.

Objectives: To compare the PLR and the NLR of heart failure (HF) patients with those of age-sex matched controls, to evaluate the predictive value of those markers in detecting HF, and to demonstrate the effect of NLR and PLR on mortality in HF patients during follow-up.

Methods: This study included 56 HF patients and 40 controls without HF. All subjects underwent transthoracic echocardiography to evaluate cardiac functions. The NLR and the PLR were calculated as the ratio of neutrophil count to lymphocyte count and as the ratio of platelet count to lymphocyte count, respectively. All HF patients were followed after their discharge from the hospital to evaluate mortality, cerebrovascular events, and re-hospitalization.

Results: The NLR and the PLR of HF patients were significantly higher compared to those of the controls ($p < 0.01$). There was an inverse correlation between the NLR and the left ventricular ejection fraction of the study population ($r: -0.409$, $p < 0.001$). The best cut-off value of NLR to predict HF was 3.0, with 86.3% sensitivity and 77.5% specificity, and the best cut-off value of PLR to predict HF was 137.3, with 70% sensitivity and 60% specificity. Only NLR was an independent predictor of mortality in HF patients. A cut-off value of 5.1 for NLR can predict death in HF patients with 75% sensitivity and 62% specificity during a 12.8-month follow-up period on average.

Conclusions: NLR and PLR were higher in HF patients than in age-sex matched controls. However, NLR and PLR were not sufficient to establish a diagnosis of HF. NLR can be used to predict mortality during the follow-up of HF patients. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):606-613)

Keywords: Heart Failure / blood; Heart Failure / diagnosis; Multivariate Analysis; Neutrophils / cytology; Leukocyte Count; Lymphocyte Count.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Murat Sunbul •

Marmara Üniversitesi Eđitim ve Arařtırma Hastanesi, CEP 34899, Pendik, Istanbul – Turquia

E-mail: drmuratsunbul@gmail.com; dresraaydin@yahoo.com

Artigo recebido em 13/03/15; revisado em 26/03/15; aceito em 27/07/15.

DOI: 10.5935/abc.20150126

Introdução

A prevalência de insuficiência cardíaca (IC) cresce devido ao envelhecimento da população e à redução da morbimortalidade cardíaca relacionada às modernas abordagens de tratamento em todo o mundo. A prevalência de IC é de aproximadamente 10% nos pacientes com mais de 70 anos¹. A despeito das avançadas abordagens de tratamento, as taxas de mortalidade ainda são altas. Além disso, a necessidade de cuidado a longo prazo dos pacientes com IC constitui uma dificuldade para cuidadores e familiares.

Estudos prévios mostraram o importante papel da inflamação no início e na progressão das doenças cardiovasculares (DCV)²⁻⁵. A inflamação crônica é ainda mais comum em pacientes com IC⁶. Os leucócitos e seus subtipos estão associados com aumento dos fatores de risco cardiovascular⁷⁻⁹. A relação neutrófilo-linfócito (RNL) e a relação plaqueta-linfócito (RPL) são novos biomarcadores inflamatórios usados como fatores prognósticos em várias doenças^{6,10,11}. Estudos prévios mostraram que uma RNL mais alta associa-se com maior taxa de mortalidade nos pacientes com doença arterial coronariana (DAC)^{5,6,10}. Uthamalingam e cols.⁶ desenvolveram um estudo mostrando que uma maior RNL associa-se a maior mortalidade em pacientes com IC. No entanto, até onde se sabe, não há na literatura informação sobre o significado da RPL em pacientes com IC. Ainda não se comparou a RPL de pacientes com IC àquela de controles saudáveis pareados por idade e sexo. Portanto, o primeiro objetivo deste estudo foi comparar a RPL e a RNL de pacientes com IC àquelas de controles pareados por idade e sexo. O segundo objetivo foi avaliar o valor preditivo da RNL e da RPL na detecção de IC. O terceiro objetivo foi demonstrar o efeito da RPL e da RNL na mortalidade de pacientes com IC durante o seguimento.

Métodos

População do estudo

Entre junho de 2012 e outubro de 2013, 71 pacientes com diagnóstico de IC descompensada foram avaliados para recrutamento no estudo. Os pacientes foram diagnosticados com IC descompensada caso apresentassem um dos sintomas típicos de IC, como dispneia de repouso, ortopneia ou dispneia paroxística noturna, e um dos sinais típicos de IC, como estertores bilaterais, edema pré-tibial, turgência jugular ou nível de peptídeo natriurético cerebral n-terminal (NT-pro-BNP) duas vezes maior do que o limite superior da normalidade dependendo do grupo etário e conforme as atuais recomendações de IC¹. Se os pacientes não apresentassem sintomas ou sinais de IC, ainda que tivessem reduzida fração de ejeção (FE), não eram diagnosticados com IC descompensada. O nível plasmático de NT-pro-BNP foi medido usando-se o dispositivo Elecsys 2010 (Roche) e um imunoenensaio de eletroquimioluminescência. Pacientes com insuficiência renal, infecção aguda ou crônica, síndromes coronarianas agudas ou doença do tecido conjuntivo foram excluídos do estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 56 pacientes com IC descompensada foram incluídos no estudo. O grupo controle do estudo foi constituído por 40 pacientes da nossa clínica cardiológica,

que comprovadamente não apresentaram qualquer anormalidade cardíaca em uma avaliação completa que incluiu exame físico, eletrocardiografia e ecocardiografia, e nem hospitalização prévia por IC. Toda a população do estudo foi avaliada quanto à presença de hipertensão (HT), hiperlipidemia (HL) e diabetes *mellitus* (DM). Definiu-se HT como uma pressão sistólica e/ou diastólica $\geq 140/90$ mmHg, diagnóstico prévio de HT, ou uso de qualquer medicação hipotensora. Definiu-se DM como uma glicemia de jejum > 126 mg/dL em duas ou mais medidas, diagnóstico prévio de DM, ou uso de qualquer medicação hipoglicemiante, como hipoglicemiantes orais ou insulina. Definiu-se HL como colesterol sérico total ≥ 200 mg/dL, trigliceridemia ≥ 150 mg/dL, colesterol da lipoproteína de baixa densidade ≥ 130 mg/dL, diagnóstico prévio de HL, ou uso de medicação hipolipemiante.

Hemogramas completos, incluindo leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas, foram realizados por ocasião da admissão. As RNL e RPL foram calculadas como as relações entre o número de neutrófilos e o de linfócitos, e entre o número de plaquetas e o de linfócitos, respectivamente.

Todos os pacientes com IC descompensada, que melhoraram clinicamente com o tratamento foram acompanhados após a alta. Informações sobre morte, eventos cerebrovasculares e re-hospitalização foram obtidas por telefone. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, tendo todos os participantes fornecido consentimento livre e informado.

Avaliação com ecocardiografia transtorácica padrão

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica bidimensional (2D) completa com um ecocardiógrafo comercialmente disponível (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega) operado por um único cardiologista experiente. A aquisição de dados foi realizada com um transdutor de 3,5 MHz na profundidade de 16 cm nos cortes paraesternal e apical (corte transversal paraesternal padrão ao nível médio-ventricular, longitudinal apical de duas e quatro câmaras), e Doppler colorido com velocidade de varredura de 100–140 Hz foi usado para imagens coloridas com retardo de tempo e integração (TDI). Os parâmetros ecocardiográficos foram usados conforme as diretrizes recentes da Sociedade Americana de Ecocardiografia, calculando-se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método biplanar de Simpson¹².

Análise estatística

Utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0 para Windows, para a análise estatística. As variáveis categóricas foram definidas como porcentagem, sendo as comparações realizadas com o teste do qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão, sendo os testes *t* de Student (parâmetros com distribuição paramétrica) e *U* de Mann–Whitney (parâmetros sem distribuição paramétrica) usados para comparar as variáveis entre os dois grupos. O teste de Kruskal–Wallis (dados com distribuição não paramétrica) foi utilizado para comparar mais de dois grupos, sendo os resultados avaliados com análise *post-hoc*.

As correlações foram analisadas com o teste de correlação de Spearman. Usou-se análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar a capacidade da RNL e da RPL para prever a presença de IC. Regressão logística foi realizada para verificar os efeitos de parâmetros independentes na presença de IC e mortalidade. Adotou-se o valor de $p < 0,05$ para significado estatístico.

Resultados

A população do estudo consistiu em 56 pacientes com IC descompensada [40 com FE reduzida ($< 50\%$) e 16 com FE preservada ($> 50\%$)] e 40 controles pareados por idade e sexo sem IC. A Tabela 1 mostra as características basais e os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com IC e dos controles. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a idade e sexo entre os dois grupos ($p = 0,20$ e $p = 0,780$, respectivamente). Fibrilação atrial (FA), DM, HT e HL foram mais comuns no grupo com IC do que nos controles. O diâmetro ventricular esquerdo e a área do átrio esquerdo foram significativamente maiores nos pacientes com IC, e a FEVE significativamente menor nos pacientes com IC em comparação aos controles. A Tabela 2 mostra os medicamentos dos pacientes com IC e dos controles.

A Tabela 3 compara os achados laboratoriais dos dois grupos. A leucometria foi semelhante nos dois grupos de pacientes, enquanto a RNL ($5,5 \pm 2,8$ vs. $2,5 \pm 1,7$, $p < 0,01$) e a RPL (197 ± 103 vs. 140 ± 57 , $p < 0,01$) dos pacientes com IC foram significativamente maiores do que as dos controles (Figura 1). Comparamos ainda a RNL e a RPL dos pacientes com IC para verificar a presença de fatores de risco cardiovascular, como FA, DM, HT e HL (Tabela 4). A RNL e a RPL dos pacientes com FA foram mais altas do que aquelas de pacientes sem FA. O teste de Spearman revelou uma correlação inversa entre a RNL e a FEVE na população do estudo ($r: -0,409$; $p < 0,001$) (Figura 2). A RNL também se correlacionou positivamente com a área do átrio esquerdo ($r: 0,496$; $p < 0,001$). Após a análise da curva ROC, o melhor

ponto de corte da RNL para prever a presença de IC foi 3,0, com 86,3% de sensibilidade e 77,5% de especificidade [área sob a curva (AUC): 0,868; $p < 0,001$], e o melhor ponto de corte da RPL para prever a presença de IC foi 137,3, com 70% de sensibilidade e 60% de especificidade (AUC: 0,689; $p = 0,004$) (Figura 3).

Após alta hospitalar, a informação sobre os pacientes com IC foi obtida por telefone. A duração média do seguimento dos pacientes com IC foi de $12,8 \pm 7,6$ meses (min-máx: 1–26 meses). As incidências de morte, eventos cerebrovasculares e re-hospitalização dos pacientes com IC foram 17,9%, 3,6% e 32,1%, respectivamente. O ponto de corte de 5,1 para RNL pode prever mortalidade nos pacientes com IC com sensibilidade de 75% e especificidade de 62% (AUC: 0,730; $p = 0,045$) durante o seguimento médio de 12,8 meses¹³. Com base na regressão logística multivariada, apenas a RNL foi preditor independente de mortalidade nos pacientes com IC (Tabela 5).

Discussão

Este estudo demonstrou que a RNL e a RPL foram maiores nos pacientes com IC em comparação às dos controles pareados por idade e sexo. Até onde sabemos, trata-se do primeiro estudo a demonstrar que os níveis de RPL dos pacientes com IC são mais altos do que aqueles dos controles. Além disso, a RNL correlacionou-se inversamente com a FE, sendo um preditor independente de mortalidade por IC. Durante o seguimento dos pacientes com IC, a RNL pode ser usada para prever mortalidade.

Inflamação crônica foi mais comumente observada nas doenças crônicas, como câncer, DM, HT, doença do tecido conjuntivo e doença renal crônica¹⁴⁻¹⁸. Níveis elevados de inflamação também se associaram a um mau prognóstico em DAC⁴. As reações inflamatórias desempenham papel fundamental no desenvolvimento de IC^{19,20}. Os leucócitos e seus subtipos são importantes marcadores de inflamação nas DCV. Como resultado do estímulo inflamatório, os leucócitos

Tabela 1 – Comparação das características basais e dos parâmetros ecocardiográficos convencionais da população do estudo

	Pacientes (n = 56)	Controles (n = 40)	p
Idade (anos)	67,5 ± 12,6	64,6 ± 8,5	0,20**
Sexo (masculino, n)	32	24	0,780*
FA (n)	33	0	< 0,001*
DM (n)	28	6	< 0,001*
HT (n)	49	19	< 0,001*
HL (n)	18	3	0,004*
FE (%)	40,8 ± 12,8	65,4 ± 4,9	< 0,001
DDFVE (mm)	55,0 ± 14,5	46,0 ± 3,2	< 0,001
DSFVE (mm)	43,9 ± 15,4	29,0 ± 3,1	< 0,001
AAE (cm ²)	25,6 ± 10,1	15,5 ± 2,2	< 0,001

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou número de pacientes. FA: Fibrilação atrial; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertensão; HL: Hiperlipidemia; FE: Fração de ejeção; DDFVE: Diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; DSFVE: Diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; AAE: Área do átrio esquerdo. *Usou-se o teste do qui-quadrado. **Usou-se o teste t de Student, outros avaliados com o teste U de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Medicamentos usados pelos pacientes com insuficiência cardíaca e controles

Grupo de medicamentos	Pacientes	Controles	p
Diuréticos (%)	40 (71,4)	0 (0)	< 0,001
IECA-BRA (%)	32 (57,1)	19 (47,5)	0,351
Bloqueadores dos canais de cálcio (%)	21 (37,5)	8 (20)	0,66
Betabloqueador (%)	33 (58,9)	2 (5)	< 0,001
Digoxina (%)	15 (26,8)	0 (0)	< 0,001
Nitratos (%)	5 (8,9)	(0)	< 0,001

Dados apresentados como número e porcentagem de pacientes. IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Tabela 3 – Comparação dos achados laboratoriais entre os dois grupos

	Pacientes (n = 56)	Controles (n = 40)	p
Hemoglobina (gr/dL)	11,7 ± 1,6	13,3 ± 1,8	< 0,001*
Leucócitos (10 ³ /μL)	7,6 ± 2,2	7,2 ± 1,6	0,322**
Neutrófilos (10 ³ /μL)	5,6 ± 1,8	4,3 ± 1,3	< 0,001**
Linfócitos (10 ³ /μL)	1,2 ± 0,7	2,0 ± 0,7	< 0,001**
Plaquetas (10 ³ /μL)	203 ± 68	254 ± 63	< 0,001*
RNL	5,5 ± 2,8	2,5 ± 1,7	< 0,001**
RPL	197 ± 103	140 ± 57	0,001**

Dados apresentados como média ± desvio padrão. RNL: Relação neutrófilo-linfócito; RPL: Relação plaqueta-linfócito. Parâmetros avaliados com o teste t de Student* e teste U de Mann-Whitney**.

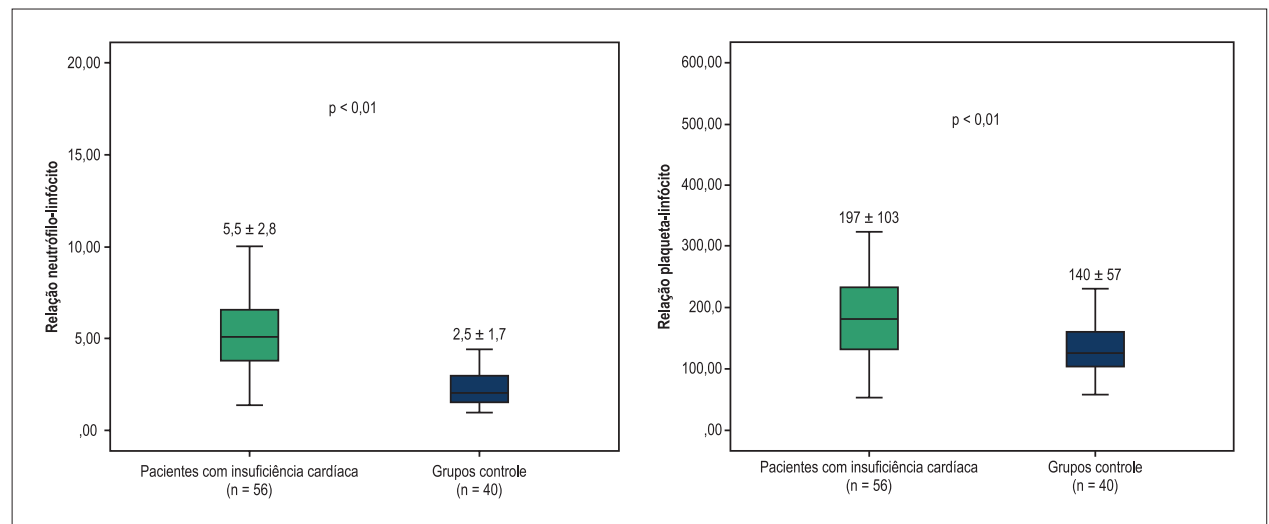


Figura 1 – Comparação das relações neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito entre os dois grupos.

Tabela 4 – Comparação das relações neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) de acordo com a presença de fatores de risco cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca

	RNL		p	RPL		p
	Sim	Não		Sim	Não	
FA	5,38 (2,80)	2,64 (2,55)	< 0,001	194,3 (123,7)	135,2 (77,4)	0,006
DM	4,27 (2,85)	3,15 (3,52)	0,188	151,1 (222,2)	153,3 (120)	0,957
HT	3,95 (3,22)	2,56 (3,10)	0,141	153,3 (105,4)	140,5 (102,1)	0,314
HL	4,54 (3,25)	3,50 (3,40)	0,154	134,2 (104,7)	154,8 (112,5)	0,349

Dados apresentados como mediana (variação interquartil). FA: Fibrilação atrial; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertensão; HL: Hiperlipidemia.

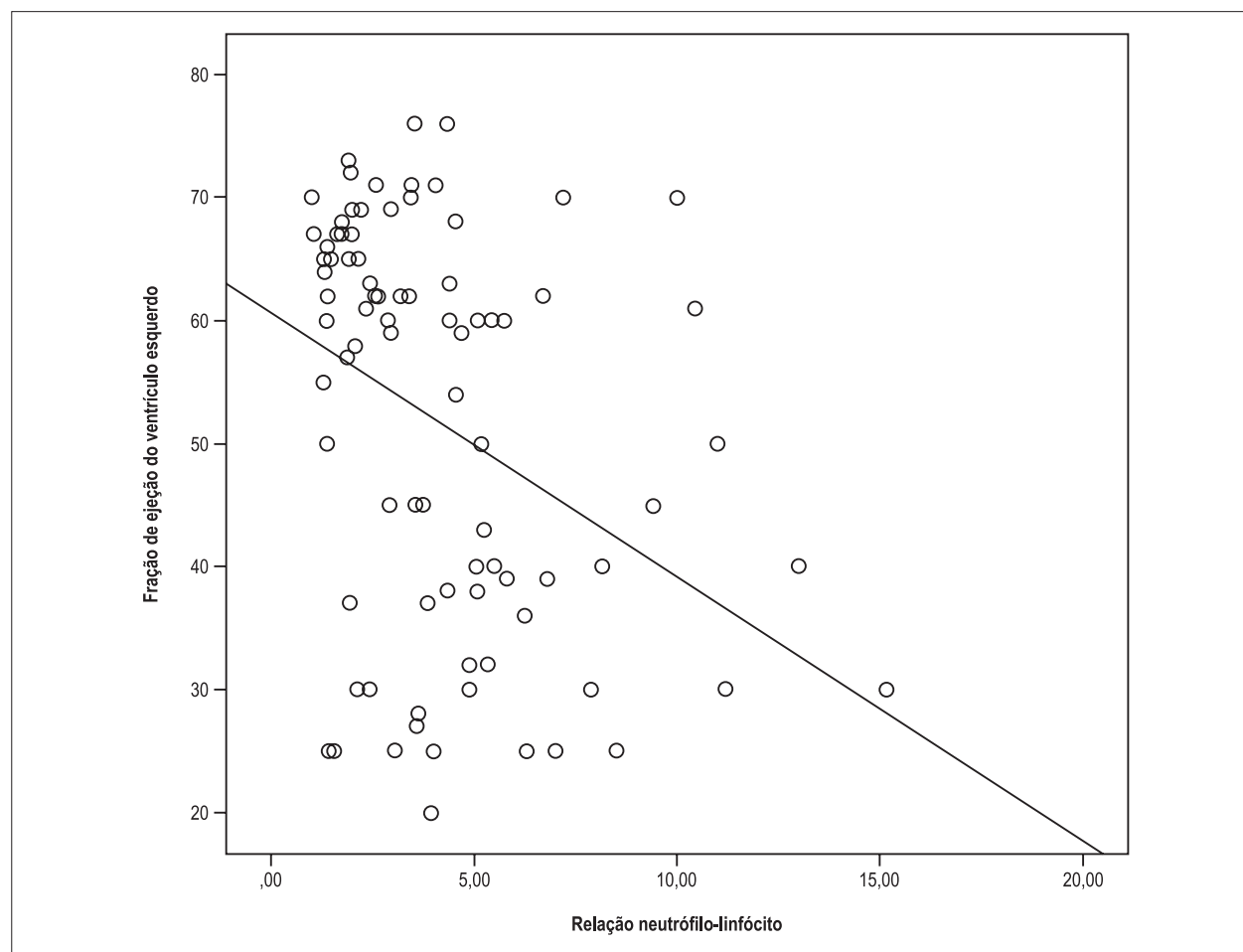


Figura 2 – Análise de correlação da relação neutrófilo-linfócito com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

liberam citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e proteína C reativa (PCR), assim como algumas enzimas proteolíticas. Essas citocinas pró-inflamatórias têm efeitos destrutivos no miocárdio, resultando em redução da função ventricular esquerda e IC²¹⁻²⁴. Estudos prévios mostraram que níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias podem levar a remodelamento miocárdico e arritmia cardíaca^{25,26}. Os linfócitos têm um importante papel na cicatrização através da modulação

dos fenótipos de células mononucleares e indução do inibidor tecidual da expressão de metaloproteinase-1²⁷. A linfopenia é mais comum em condições de estresse, como a IC, devido à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A ativação desse eixo leva à secreção de cortisol, e os níveis elevados de cortisol resultam em redução da concentração relativa de linfócitos^{28,29}. Linfopenia é um fator prognóstico independente, estando associada à diminuição da sobrevida em pacientes com IC^{29,30}.

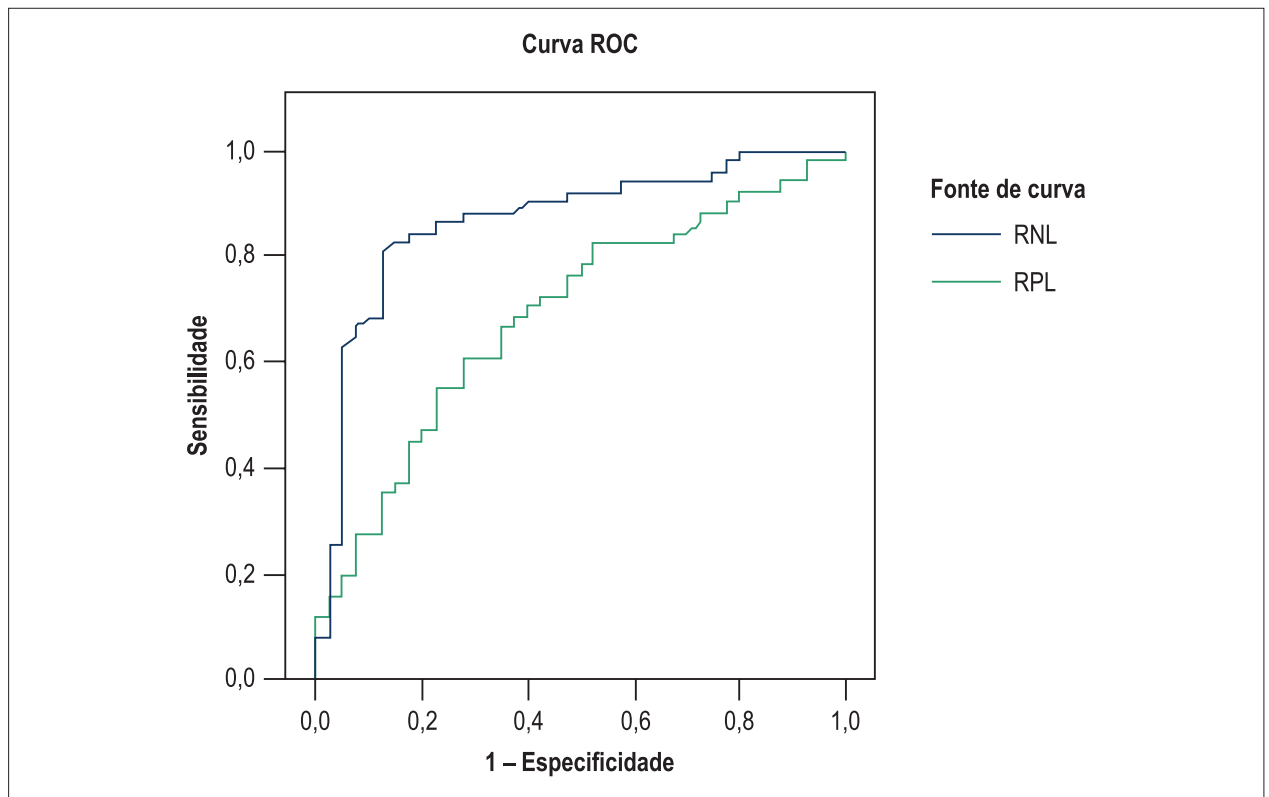


Figura 3 – Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) das relações neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) para prever a presença de insuficiência cardíaca.

Tabela 5 – Regressão logística multivariada para determinar os preditores independentes de mortalidade em insuficiência cardíaca

	Razão de chance	Intervalo de confiança 95%	p
Idade (anos)	1,027	0,928 – 1,136	0,608
Sexo (masculino)	2,772	0,386 – 19,895	0,311
FE (%)	0,944	0,867 – 1,027	0,179
RNL	1,680	1,013 – 2,786	0,045
RPL	0,993	0,976 – 1,010	0,407

RNL: Relação neutrófilo-linfócito; RPL: Relação plaqueta-linfócito; FE: Fração de ejeção.

A IC é uma doença crônica com alta taxa de mortalidade, que estimada em um ano é superior a 20%⁶. Os principais preditores de mortalidade são idade avançada (mais de 60 anos), presença de DM e uma baixa FEVE¹³. Devido ao mau prognóstico da IC, é importante a determinação dos fatores prognósticos para tais pacientes. Em um estudo prévio de pacientes com IC aguda descompensada, níveis mais altos de RNL associaram-se a uma maior taxa de mortalidade, sendo a capacidade de a RNL prever mortalidade superior àquela da contagem de neutrófilos, da contagem total de leucócitos e da contagem relativa baixa de linfócitos⁶. Portanto, uma RNL elevada em IC foi associada com mau prognóstico. Em pacientes com IC, a despeito de uma contagem total de leucócitos semelhante à de controles pareados por

idade e sexo, a RNL mudou, favorecendo os neutrófilos. O presente estudo provou que a RNL de pacientes com IC foi significativamente maior do que a de controles. Os valores de ponto de corte de 3,0 e 5,1 podem ser usados para prever a presença de IC e mortalidade, respectivamente. Um estudo de pacientes com IC demonstrou que após a infusão de levosimendana, pacientes com RNL mais alta apresentaram maior taxa de mortalidade do que aqueles com uma RNL mais baixa, tendo-se determinado o ponto de corte de 5,5 para a RNL como eficaz para prever mortalidade hospitalar³¹. Estudos prévios demonstraram que contagens mais altas de plaquetas e mais baixas de linfócitos associam-se a maus desfechos cardiovasculares. Uma alta RPL associa-se com um pior prognóstico em várias doenças, como câncer e DAC³²⁻³⁴.

Entretanto, não havia até o momento informação sobre a RPL em pacientes com IC. Este é o primeiro estudo a demonstrar que os níveis da RPL de pacientes com IC são mais altos do que os de controles. O ponto de corte de 137,3 pode ser usado para prever a presença de IC.

Limitações do estudo

Este estudo tem limitações, sendo uma delas o pequeno tamanho da amostra. Isso talvez explique o baixo poder deste estudo, não tendo sido observada uma significativa correlação entre a RPL e a FEVE por essa razão. Devido à elevada variação da RPL e ao pequeno tamanho da amostra, a sensibilidade e a especificidade foram demasiado baixas para prever IC (70% e 60%, respectivamente). Logo, o ponto de corte aproximou-se do nível médio da RPL no grupo controle. Não medimos os níveis dos marcadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6 e PCR. Portanto, não comparamos o valor prognóstico da RNL e daqueles fatores inflamatórios. Além disso, este é um estudo observacional não randomizado, que pode ser considerado um protótipo para futuros estudos prospectivos e randomizados para comparar o efeito da RNL na mortalidade cardiovascular.

Conclusões

A RNL e a RPL de pacientes com IC foram mais altas que aquelas de controles pareados por idade e sexo. Entretanto, a

RNL e a RPL não foram suficientes para estabelecer o diagnóstico de IC. A RNL pode ser usada no seguimento de pacientes com IC para prever mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Erdogan O; Análise estatística: Durmus E, Gerin F, Sunbul M, Sari I; Obtenção de financiamento: Durmus E; Redação do manuscrito: Durmus E, Sunbul M, Sari I, Erdogan O; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sunbul M, Sari I, Erdogan O.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):361-2.
2. Ross R. Atherosclerosis -- an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
3. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol.* 2001;88(7B):3J-6J.
4. Kruk M, Przyłuski J, Kalińczuk Ł, Pregowski J, Deptuch T, Kadziela J, et al. Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty. *Circ J.* 2008;72(2):205-11.
5. Yıldız A, Kaya H, Ertaş F, Oylumlu M, Bilik MZ, Yüksel M, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dem Ars.* 2013;41(7):604-9.
6. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):433-8.
7. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization: a systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):591-9.
8. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-7.
9. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):217-21.
10. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):636-42.
11. Yıldız A, Yüksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(3):223-8.
12. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(10):1091-110.
13. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
14. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *J Epidemiol.* 2011;21(3):161-8.
15. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysoshoou C, Nomikos T, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 Diabetes Mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):98-104.

16. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(1):29-36.
17. Rasouli M, Nesarhosseini V, Kiasari AM, Arab S, Shariati R, Kazemi D, et al. The multiplicative interactions of leukocyte counts with some other risk factors enhance the prognostic value for coronary artery disease. *Cardiol J.* 2011;18(3):246-53.
18. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012; 5(1): 2.
19. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure: the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11(1):83-92.
20. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90(4):464-70.
21. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994;105(3):897-904.
22. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1201-6.
23. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidhardt T, Arenja N, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* 2010;56(6):944-51.
24. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108(12):1440-5.
25. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res.* 2004;95(2):1140-53.
26. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2003;9(9):RA225-9.
27. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002;53(1):31-47.
28. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, Rearden A, Ziegler MG, Motulsky HJ, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations: effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest.* 1990;85(2):462-7.
29. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte count in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1998;97(1):19-22.
30. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24(4):451-4.
31. Tasal A, Erturk M, Uyarel H, Karakurt H, Bacaksiz A, Vatankulu MA, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2014;63(6):418-23.
32. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):326-34.
33. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(7):499-503.
34. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg.* 2010;200(2):197-203.