

Avaliação da Relação Neutrófilo-Linfócito na Mortalidade de Indivíduos com Insuficiência Cardíaca Aguda: Revisão Integrativa da Literatura

Luísa Costa Borges ^{1,*}, Beatriz Giovanini Lopes ¹, Arthur Lyrio Samora ¹, Laura Nunes Sousa Freitas ¹

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil.

* Correspondência: luisaborges.med@gmail.com.

Resumo: A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é uma síndrome resultante de anormalidades estruturais ou funcionais do coração, possivelmente associada à inflamação sistêmica. Nesse contexto, tem sido estudada como um possível marcador inflamatório de fácil acesso na prática clínica estudo objetiva verificar se há relação entre a RNL e a mortalidade por ICA, além de sua contribuição no [PL1] manejo e prognóstico da doença [PL2]. Revisão integrativa da literatura nas plataformas PubMed, Lilacs e Scielo de produções de 2011 a 2021. Os descritores utilizados foram “insuficiência cardíaca”, “mortalidade” e “relação neutrófilo-linfócito”, sendo conjugados para delimitação da busca. Foram selecionados 4 artigos ao fim das etapas de busca. Sendo 60% deles publicados após 2018 e apenas 20% há mais de 10 anos [PL3]. Os países de origem desses estudos são: Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos, Romênia e Turquia [PL4]. Evidências positivas foram encontradas para a hipótese de que a RNL se relaciona com a mortalidade por ICA. Assim, devem ser feitas as seguintes considerações: valores elevados de RNL foram preditores da descompensação de ICA e mortalidade intra-hospitalar; sendo que quanto maior esse marcador, piores os índices de sobrevida. Ademais, o baixo custo e amplo acesso do hemograma completo corroboram sua alta aplicabilidade. Nessa lógica, o desenvolvimento de mais estudos possibilitará valores de corte mais precisos e maior exatidão. Depreende-se, portanto, que a RNL se relaciona à mortalidade em ICA. Assim, o biomarcador é eficaz na estratificação de risco e prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Mortalidade, Relação Neutrófilo-Linfócito.

Citação: Borges LC, Lopes BG, Samora AL, Freitas LNS. Avaliação da Relação Neutrófilo-Linfócito na Mortalidade de Indivíduos com Insuficiência Cardíaca Aguda: Revisão Integrativa da Literatura. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec;03(1):bjcmr16.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr16>

Recebido: 4 Julho 2024

Aceito: 2 Setembro 2024

Publicado: 12 Setembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A insuficiência cardíaca aguda é uma síndrome clínica que ocorre devido à incapacidade do coração de suprir demandas metabólicas, resultante de anormalidades estruturais ou funcionais do coração. Tais sinais e sintomas podem ser novos ou decorrentes de descompensação da IC crônica pré-existente, resultando em sintomas agudos que requerem intervenção médica imediata [1]. A epidemiologia da ICA é influenciada por uma interação intrincada de fatores de risco, predisposição genética e condições socioambientais. Estudos epidemiológicos indicam uma incidência crescente da ICA em diferentes populações, com taxas mais elevadas em idosos e em indivíduos com comorbidades. Os fatores de risco mais frequentes associados foram a hipertensão arterial sistêmica, a anemia, a doença arterial coronariana, as dislipidemias e o diabetes melito, respectivamente. A análise demográfica revela uma distribuição desigual da ICA, afetando mais frequentemente homens do que mulheres [2].

O aumento dos níveis de inflamação sistêmica, relacionado ao processo de envelhecimento, é um fator do desenvolvimento de doenças crônicas, em particular doenças cardiovasculares [3]. Nesse contexto, marcadores têm sido estudados em seus aspectos prognósticos [4] e a relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) merecido destaque especial por

contemplar efeitos da resposta imune específica (linfócitos) e não específica (neutrófilos), podendo ser útil na estratificação de risco em doenças crônicas, com valor previsível e comparável [5].

A Insuficiência Cardíaca é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo e no Brasil. Atualmente, a doença acomete cerca de 2 milhões de brasileiros, com incidência de 240.000 novos casos ao ano, sendo registrados, entre 1998 e 2019, 567.789 óbitos por IC em adultos com idade acima de 50 anos. A inflamação sistêmica é tida como um importante fator fisiopatológico no desenvolvimento e progressão de insuficiência cardíaca, seja na forma aguda ou crônica. Apesar de parecer influenciar cada tipo de maneira diferente, há um crescente número de evidências que associam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias a todo o espectro da doença [6].

Na insuficiência cardíaca aguda, os mecanismos fisiopatológicos que conectam sua causa à inflamação ainda não são amplamente conhecidos. No entanto, há evidências significativas de que a inflamação pode contribuir com a mudança da resistência vascular, redistribuição dos fluidos da circulação sistêmica, congestão pulmonar, disfunção diastólica e hipoperfusão sistêmica em pacientes com essa condição [7]. Sabe-se também que uma grande quantidade de citocinas e mediadores pró-inflamatórios estão envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda, incluindo a proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e galectina-3 (Gal-3). Eles vêm sendo associados ao desenvolvimento e progressão da doença, representando preditores de prognósticos ruins a médio e longo prazo [7].

Recentemente na área da oncologia, as células inflamatórias (plaquetas, leucócitos, neutrófilos), vem ganhando destaque como marcadores prognósticos confiáveis em vários tumores malignos [8]. Outros estudos com doenças crônicas têm observado associação entre estado inflamatório e desfechos clínicos por meio da utilização do hemograma, sendo a RNL, LMR (relação linfócitos-monócitos), PLR (relação plaquetas-linfócitos) e VPM (volume plaquetário médio) os índices mais estudados. O RNL demonstrou ser eficaz na previsão do prognóstico de tratamentos de câncer, intervenções coronárias, cirurgia de revascularização do miocárdio e Doença de Alzheimer [9]. Na insuficiência cardíaca, essas alterações inflamatórias já estão presentes, e têm sido recentemente avaliadas como potenciais marcadores de diagnóstico precoce e sinalizadores de risco e prognóstico.

Desta forma, o presente estudo visa avaliar como a relação neutrófilo-linfócito pode auxiliar no manejo da insuficiência cardíaca ao longo da sua evolução, como ela se aplica em relação à mortalidade da doença e em quais estágios ela pode fornecer maiores informações para a equipe médica.

2. Metodologia

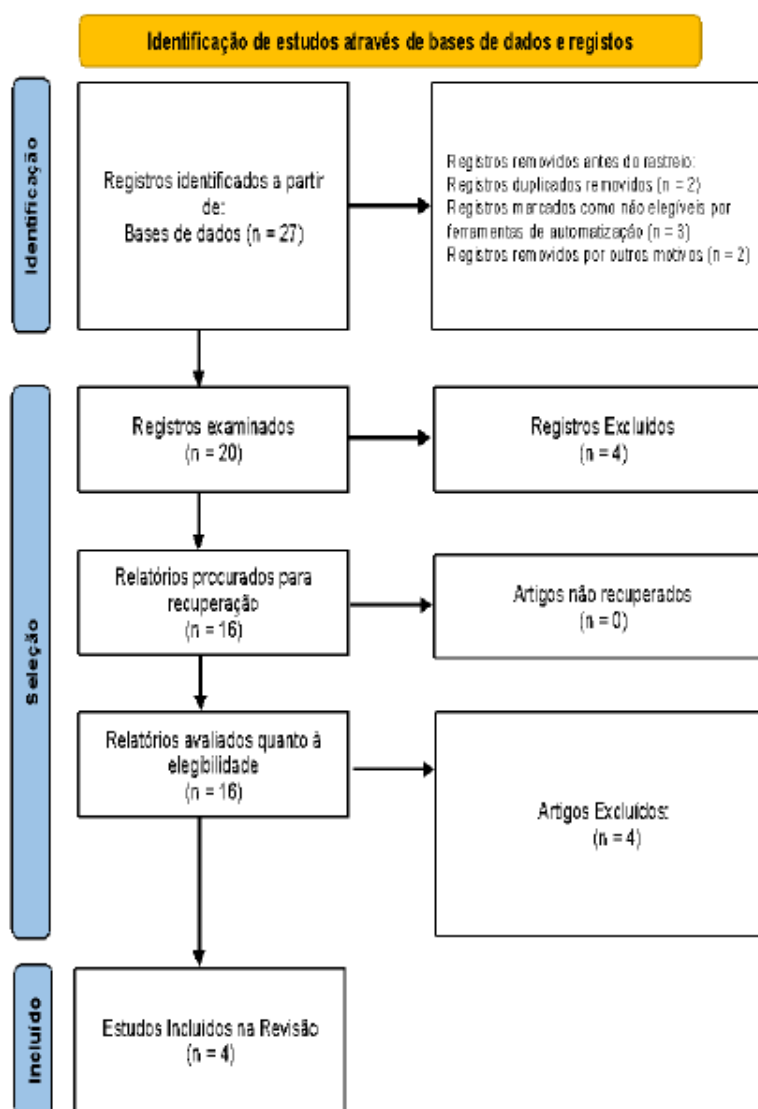
O presente estudo analisou os dados da literatura numa estrutura de revisão integrativa, que permite a partir de evidências a avaliação, síntese e conhecimento acerca de um fenômeno, objetivando produzir uma visão geral de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes a partir de estudos pré-existentes, possibilitando a proposição de intervenção [10]. Para a seleção dos artigos, foram conduzidas 6 etapas metodológicas, quais sejam: 1. elaboração da questão norteadora ou hipótese da pesquisa, ou seja, identificou-se o problema, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras-chave; 2. estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem selecionados para composição da amostra; 3. leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos para pré-seleção; 4. leitura analítica dos artigos a fim de compilar, analisar e categorizar as informações; 5. interpretação dos resultados. 6. síntese seguida da apresentação dos resultados identificados, que permeiam a questão norteadora [11].

Portanto, neste estudo optou-se por realizar busca sobre os conceitos: Relação neutrófilo-linfócito; insuficiência cardíaca; mortalidade. A partir desses conceitos, definiu-se a questão norteadora: *Existe associação entre elevação da RNL e a mortalidade na insuficiência cardíaca aguda?*. Após a formulação da questão a ser pesquisada, foi realizado um levan-

tamento bibliográfico na plataforma PubMed, Lilacs e Scielo. O levantamento do estudo ocorreu entre janeiro e março de 2024. E a seleção dos textos procedeu com as buscas nas plataformas, utilizando os filtros nelas disponíveis para textos publicados entre 2014 e 2024, ou seja, os últimos dez anos de publicações acerca do tema. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, Português e Espanhol, entre os anos de 2014 a 2024, disponíveis online e gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 27 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta por 20 publicações, foram analisados os resumos de 16 registros, para verificar se atenderiam os critérios de elegibilidade e se responderam à pergunta que norteia esta revisão, assim excluiu-se 12 registros e somente 4 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados conforme o fluxograma de seleção (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de Seleção das Publicações.



3. Resultados

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2014-2024) foram encontrados e analisados 4 artigos publicados nos anos de 2014, 2016, 2020 e 2021, artigos esses sumarizados na tabela 1. As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: Clinics, Scandinavian Cardiovascular Journal, Expert Review of Cardiovascular Therapy e Journal of Clinical Medicine. Analisando os locais de estudos, os quais foram nos Estados Unidos da América, Turquia, Romênia e Coreia do Sul [PL1].

Tabela 1. Sumarização dos artigos revisados.

Referência	Amostra Estudada	Variáveis Estudadas	Principais Resultados	Conclusões/Limitações
12	Acompanhamento de 26 meses de > 1000 pacientes com IC	Razão neutrófilo - linfócito	IC descompensada com RNL elevado tiveram taxas de readmissão em 30 dias maior quando comparadas aquelas com RNL menor	RLN demonstrou-se como marcador eficiente em doenças cardiovasculares, sendo valores altos associados à descompensação da IC e mortalidade a longo prazo
13	5625 pacientes hospitalizados com síndrome de insuficiência cardíaca aguda (IC) em 10 hospitais de referência em todo o país, de março de 2011 a fevereiro de 2014	Razão neutrófilo - linfócito	Os pacientes do quarto quartil apresentaram maior mortalidade hospitalar geral e mortalidade em três anos pós alta Independentemente do número de exacerbações da IC e da gravidade da FEVE, quanto maior a RNL, pior será a sobrevida geral intra-hospitalar e a sobrevida pós alta em três anos	-Quando o fator agravante foi não infecção/não isquemia, o valor de corte apropriado da RNL da mortalidade hospitalar geral e da mortalidade pós alta em três anos foi de 5 -Quando o fator agravante foi infecção/ isquemia, o valor de corte apropriado para RNL da mortalidade geral intra-hospitalar e da mortalidade pós alta em três anos foi de 7
14	167 pacientes hospitalizados devido IC aguda de janeiro de 2010 até outubro de 2012	Razão neutrófilo - linfócito	O valor da RNL necessário para detectar a mortalidade intra-hospitalar com uma sensibilidade	-Valores elevados de NLR foram fortes preditores da mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IC, independente de outros fatores de risco cardiovascular -A RNL pode ser usada como marcador prognóstico

		de 66,7% e uma especificidade de 60,5% foi de 4,78	-Idade e FEVE estavam relacionadas à mortalidade -RLN elevada parece ser um preditor e mortalidade a curto prazo em pacientes com ICC de FE reduzida
		Idade, fração de ejeção e RLN foram encontrados como preditores de mortalidade intra hospitalar	
15	Pacientes com IC admitidos no Departamento de Cardiologia do Hospital Clínico Colentina de janeiro de 2011 a dezembro de 2014	RNL; RML; RPL Pacientes com valores de RNL nos tercís mais altos eram mais velhos, com hospitalizações mais longas e taxas de mortalidade intra-hospitalar mais altas em comparação com os tercís mais baixos	RNL, RML e RPL são biomarcadores prontamente disponíveis, fáceis de usar e eficientes em custo que poderiam ser usados para o prognóstico intra-hospitalar de insuficiência cardíaca como parâmetros auxiliares, juntamente com os biomarcadores validados. O valor preditivo mais forte foi o tido para NLR e MLR

Contagem de linfócitos reduzida foi reportada por Turfan e Cols [14] como preditor independente de risco de morte em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), sendo que uma RNL > 4,78 apresentou sensibilidade de 66,7% e especificidade de 60,5% para detectar mortalidade intra-hospitalar, ao lado de preditores conhecidos como idade e fração de ejeção ($p < 0,05$). O estudo analisou 167 pacientes hospitalizados devido IC aguda de janeiro de 2010 até outubro de 2012. Pacientes com evidências conhecidas de isquemia miocárdica aguda, choque cardiogênico, doença hematológica, metástases neoplásicas na medula óssea, sepse, gravidez, artrite severa, doenças inflamatórias intestinais, infecções, condições inflamatórias crônicas, terapia com glicocorticoides, histórico de uso de glicocorticoides nos 3 meses anteriores à admissão e/ou outras doenças que aumentam o fluido extracelular (por exemplo, hipotireoidismo e cirrose hepática) foram excluídos do estudo.

No mesmo sentido, o estudo de Afari et al. [12], que realizou um acompanhamento de 26 meses em amostra superior a 1000 pacientes com IC, uma RNL [PL2] mais alta foi associada a descompensação frequente e mortalidade a longo prazo. Pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada e com RNL elevada tiveram taxas de readmissão em 30 dias significativamente maiores quando comparadas com aquelas com NLR menor ($p < 0,001$) [PL3]. Além da RNL elevada a diminuição da fração de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo também esteve relacionada com aumento da mortalidade. Uma provável explicação estaria em um surto inflamatório de citocinas e enzimas proteolíticas que desempenham um papel no remodelamento negativo do miocárdio. Os autores verificaram que pacientes com insuficiência cardíaca com RNL > 3 apresentaram estado funcional inferior àqueles com NLR < 3 ($p < 0,001$). Um ponto de corte de 2,74 para RNL demonstrou sensibilidade de 79,4% e especificidade de 80% em prever mau estado funcional em pacientes com insuficiência cardíaca.

Segundo estudo conduzido por Cho e Cols [13], que analisou 5625 pacientes hospitalizados com síndrome de insuficiência cardíaca aguda (IC) em 10 hospitais de referência em todo o país, de março de 2011 a fevereiro de 2014 independentemente do número de exacerbações da IC e da gravidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, quanto maior a RNL, pior será a sobrevida geral intra-hospitalar e a sobrevida pós-alta em três anos. Quando o fator agravante não estava relacionado à infecção e isquemia, o valor de corte apropriado da RNL de 5 esteve relacionado à mortalidade hospitalar geral e mortalidade pós-alta em três anos. Entretanto, quando o fator agravante foi infecção e/ou isquemia, o valor de corte apropriado para RNL da mortalidade geral intra-hospitalar e da mortalidade pós-alta em três anos foi de 7. Em resumo, pacientes que apresentavam sinais ou sintomas de IC aguda, como edema pulmonar, achados objetivos de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou doença cardíaca estrutural foram inscritos no estudo, e não havia outros critérios específicos de exclusão ($p < 0,05$) [PL4].

Corroborando com os estudos supracitados, a pesquisa de Delcea et al. [15], que analisou pacientes com IC admitidos no Departamento de Cardiologia do Hospital Clínico Colentina de janeiro de 2011 a dezembro de 2014, evidenciou que pacientes com valores de RNL mais altos eram significativamente mais velhos, com hospitalizações mais longas e taxas de mortalidade intra-hospitalar mais altas, em comparação com os níveis de RNL mais baixos. Neste estudo, os autores verificaram que pacientes com RNL de 3,68 tiveram um risco de 2,22 vezes de necessitar de hospitalização prolongada e 7,21 vezes maior de mortalidade intra-hospitalar ($p < 0,001$) [15].

Os estudos apresentam limitações importantes e, numa análise geral, o tamanho amostral e a característica retrospectiva dos mesmos reduzem a precisão e confiabilidade dos resultados encontrados. O estudo de Turfan e Cols [14] reforçou que outros marcadores inflamatórios não foram analisados e comparados com o RNL e no desfecho do estudo não foram incluídas as reinternações. Afari et al. [12] observaram que a variabilidade no acompanhamento e na amostra populacional, bem como a falta de padronização nos critérios de descompensação da IC, comprometeram a generalização dos resultados. No estudo de Cho et al. [12], o valor de RNL foi analisado apenas no momento das admissões hospitalares, não sendo possível avaliar os efeitos das alterações desse marcador ao longo da internação. Além disso, apontou potenciais fatores de confusão como estado nutricional e interferência de comorbidades. Delcea et al. [15] destacou a impossibilidade de avaliar variáveis como dose de diuréticos e complicações hospitalares, falta de informações sobre tratamento antes da admissão e critérios de exclusão rigorosos que resultaram em menor mortalidade na coorte. Além disso, os modelos preditivos de mortalidade hospitalar ou internação prolongada não foram validados.

4. Conclusão

Diante do objetivo de analisar se há uma associação entre a relação neutrófilo-lyfócito e a mortalidade por insuficiência cardíaca aguda, além de sua contribuição no manejo e prognóstico da doença em ambiente hospitalar. A presente revisão salienta e eleva o valor pré-teste e a probabilidade da associação da RNL com desfechos cardiovasculares fatais e não fatais, que necessita ser confirmada em grandes estudos prospectivos.

Neste contexto, pesquisas objetivando avaliar o grau de incremento na predição de risco adicionando a RNL a escores já consagrados são necessários e bem-vindos. Em suma, o potencial valor prognóstico da RNL, embora necessite ser mais bem estudado em suas aplicações na prática clínica, é de muito fácil utilização. Entretanto, é de extrema importância um maior número de estudos longitudinais e ensaios clínicos com amostra populacional maior, pesquisas com padronização da medição e valores de corte mais precisos para que haja maior evidência no uso desse marcador na prática clínica.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Beltowski J. Microalbuminúria e o risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):710-1.
2. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa K de S. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 Sep;95. Available from: [URL]. Accessed: [date].
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:576-90.
4. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-40.
5. Bhat T, Tel S, Rija J, Bhat H, Raza M. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:55-9.
6. Reina-Couto M, et al. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2021 Oct;12.
7. Garofalo M, et al. Inflammation in acute heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Nov;10.
8. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jun 29;8(43):75381-8. doi: 10.18632/oncotarget.18856.
9. Soares IHS, et al. Valor preditor de morbimortalidade da relação neutrófilo-linfócito em pacientes com doença renal crônica: revisão integrativa da literatura. *Res Soc Dev.* 2021;10(15).
10. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão Soc.* 2011;5(11):121-36. doi: 10.21171/ges.v5i11.1220.
11. De Sousa LD, Lunardi Filho WD, Lunardi VL, Santos SS, dos Santos CP. The nursing scientific production about the clinic: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(2):494-500.
12. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016. doi: 10.1586/14779072.2016.1154788.
13. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, Ki YJ, Jeon ES, Hwang KK, Chae SC, Baek SH, Kang SM, Choi DJ, Yoo BS, Kim KH, Kim JJ, Oh BH. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure Predicts In-Hospital and Long-Term Mortality. *J Clin Med.* 2020 Feb 18;9(2):557. doi: 10.3390/jcm9020557. PMID: 32085596; PMCID: PMC7073552.
14. Turfan M, Erdogan E, Tasal A, Vatankulu MA, Jafarov P, Sonmez O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Clinics.* 2014;69(3):190-3.
15. Delcea C, Buzea CA, Vijan A, Draghici A, Stoichitoiu LE, Dan G-A. Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients. *Scand Cardiovasc J.* 2021;55(4):227-36. doi: 10.1080/14017431.2021.1900595.