

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

LUANA BARROS BRITTO

APLICAÇÃO DO MARCADOR NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS SUSPEITOS DE OSTEOMIELITE E ARTRITE INFECCIOSA DO
HOSPITAL SANTA IZABEL

SALVADOR-BA

2021

LUANA BARROS BRITTO

APLICAÇÃO DO MARCADOR NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS SUSPEITOS DE OSTEOMIELOITE E ARTRITE INFECCIOSA DO
HOSPITAL SANTA IZABEL

Monografia apresentada ao curso de graduação em medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel/ licenciado em medicina.

Orientador: Dr. Marcos Antônio Almeida

SALVADOR

2021

Luana Barros Britto

Aplicação do Marcador Neutrófilo-Linfócito em Pacientes Pediátricos Suspeitos de Osteomielite e Artrite Infecciosa do Hospital Santa Izabel

Data de Aprovação:

Banca Examinadora

Nome do 1º componente da banca Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca Titulação / Instituição

Nome do 3º componente da banca Titulação / Instituição

RESUMO

Introdução: A razão neutrófilo-linfócito (RNL) é calculada pela divisão da contagem de neutrófilos pela contagem de linfócitos e tem se mostrado como um potencial biomarcador inflamatório, sendo útil no diagnóstico precoce de diversas condições clínicas. Porém, não há relatos na literatura de estudos conclusivos que associem o uso da RNL ao diagnóstico de pacientes suspeitos de infecções ósseas, sobretudo em pacientes pediátricos. **Objetivo:** O estudo buscou aplicar a RNL em pacientes pediátricos suspeitos de infecção óssea e observar como esse marcador se comportou quando comparados os grupos de pacientes com infecção e sem infecção. **Materiais e Métodos:** Foram coletados dados de prontuários de pacientes pediátricos entre 1 e 18 anos do Hospital Santa Izabel com suspeita de infecção óssea. Esses pacientes foram divididos entre “Grupo Infecção” e “Grupo Comparação”. Os dados colhidos foram comparados e a variável infecção óssea foi a característica independente principal, sendo a RNL a medida de desfecho dependente principal. Os dados foram apresentados sob a forma de estatística descritiva em tabelas de distribuição por frequência com números absolutos e percentuais para variáveis discretas ou em média e desvio-padrão para variáveis contínuas. **Resultados:** Foram coletados, no total, dados de 24 pacientes, sendo 8 componentes do grupo infecção e 16 do grupo comparação. A RNL apresentou valor significativamente mais elevado no grupo infecção. **Conclusão:** Os valores significativamente mais elevados da RNL em pacientes infectados é um forte indício de que esse marcador pode ser bastante eficaz e útil no meio clínico, no que tange a avaliação e diagnóstico precoce de pacientes suspeitos de infecção óssea. Assim, percebe-se a importância que outros trabalhos que abordem esse tema sejam publicados e aperfeiçoem ainda mais o conhecimento acerca desse dado laboratorial ainda pouco explorado.

ABSTRACT

Introduction: The neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) is calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count and has been shown to be a potential

inflammatory biomarker, being useful in the early diagnosis of several clinical conditions. However, there are no reports in the literature of conclusive studies that associate the use of NRL to the diagnosis of patients suspected of having bone infections, especially in pediatric patients. **Objective:** The study sought to apply NRL in pediatric patients suspected of bone infection and observe how this marker behaved when comparing the groups of patients with and without infection. **Materials and Methods:** Data were collected from medical records of pediatric patients between 1 and 18 years old at Hospital Santa Izabel with suspected bone infection. These patients were divided into “Infection Group” and “Comparison Group”. The data collected were compared and the variable bone infection was the main independent characteristic, with NRL being the main dependent outcome measure. Data were presented as descriptive statistics in frequency distribution tables with absolute numbers and percentages for discrete variables or as mean and standard deviation for continuous variables. **Results:** In total, data from 24 patients were collected, being 8 members of the infection group and 16 of the comparison group. NRL had a significantly higher value in the infection group. **Conclusion:** The significantly higher values of NRL in infected patients is a strong indication that this marker can be very effective and useful in the clinical setting, regarding the evaluation and early diagnosis of patients suspected of having bone infection. Thus, one can see the importance that other works that address this topic are published and further improve the knowledge about this still little explored laboratory data.

Palavras-chave: Neutrófilo. Linfócito. Razão. Infecção. Osteomielite. Artrite.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 A RESPOSTA METABÓLICA	10
3.2 O MARCADOR RAZÃO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO	10
3.3 RNL EM CASOS NA LITERATURA.....	11
3.4 AS INFECÇÕES ÓSSEAS	12
4. MÉTODOS.....	13
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	13
4.2 LOCAL E PERÍODO.....	13
4.3 AMOSTRA	13
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	13
4.5 METODOLOGIA DA COLETA	14
4.6 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS	14
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSSÃO	19
7. CONCLUSÃO	21
8. APÊNDICE 1: QUESTIONÁRIO	22
9. APÊNDICE 2: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	23
10. REFERÊNCIAS.....	24

TÍTULO: APLICAÇÃO DO MARCADOR NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUSPEITOS DE OSTEOMIELOTE E ARTRITE INFECCIOSA DO HOSPITAL SANTA IZABEL

1. INTRODUÇÃO

A razão neutrófilo-linfócito (RNL) é calculada pela divisão da contagem de neutrófilos pela contagem de linfócitos, a partir de um simples exame laboratorial de hemograma. Além da simplicidade envolvida na obtenção desse dado, o RNL tem se mostrado como um potencial biomarcador inflamatório, sendo útil no diagnóstico precoce de diversas condições clínicas, tal como pancreatite, diabetes, pneumonia comunitária, sepse e síndrome coronariana aguda (1–5).

Muitos dados advindos de exames laboratoriais como a proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) são tipicamente utilizados como marcadores laboratoriais de inflamação. Recentemente, entretanto, foi apontado que as mudanças na taxa de leucócitos circulantes durante um processo inflamatório sistêmico também podem ser um parâmetro rápido e promissor em muitas doenças (6,7). Neutrófilos e linfócitos constituem a primeira linha de defesa dentro do corpo contra invasores estranhos. Ademais, são os primeiros marcadores inflamatórios e regulatórios, respectivamente, encontrados nas áreas lesadas. Eles ativam os principais tipos de células envolvidas na inflamação aguda e crônica (8). Partindo desse princípio, a aplicação do marcador neutrófilo-linfócito reflete um pouco das diversas alterações celulares envolvidas em um quadro inflamatório, dando ao médico um instrumento de avaliação do estado do paciente, levando em conta o seu quadro clínico em particular.

Apesar dos estudos avaliando a eficácia do marcador neutrófilo-linfócito na avaliação de pacientes em diversas circunstâncias, não há relatos na literatura de estudos conclusivos que associem o uso da RNL ao diagnóstico de pacientes suspeitos de infecções ósseas, sobretudo em pacientes pediátricos.

Infecções ósseas compreendem a osteomielite, artrite séptica e espondilodiscite, os quais geralmente resultam de fonte hematogênica ou de inoculação direta (8). O quadro

inflamatório séptico nestes casos são a principal característica clínica, podendo levar, em alguns casos, a septicemia grave ou até mesmo a sequelas permanentes e incapacitantes no sistema musculoesquelético (9). Tendo em vista que o tratamento precoce é a única forma de evitar evolução desfavorável, o RNL poderia representar um marcador precoce, simples e de baixo custo na avaliação destas infecções.

O estudo em questão busca aplicar o marcador neutrófilo-linfócito tanto em pacientes pediátricos que tiveram a confirmação de osteomielite ou artrite infecciosa, quanto em pacientes que eram suspeitos, mas que tiveram seu diagnóstico negativo para infecção óssea. Tais dados serão obtidos de forma retrospectiva por análise de prontuários através de exames laboratoriais realizados durante o internamento dos pacientes com quadro infeccioso, durante o pico de sintomas. Valores de VHS e PCR também serão coletados e relacionados com a RNL de forma a criar uma medida de comparação de acurácia diagnóstica.

Assim, espera-se que haja uma discrepância nos achados da RNL entre ambos os perfis de pacientes avaliados, de tal forma que pacientes positivados para infecção óssea apresentem valores de RNL notoriamente maiores daqueles pacientes que não apresentaram infecção confirmada por evolução clínica. Tal fato, caso evidenciado, possibilitaria a aplicação do RNL em futuros casos de infecção óssea na pediatria, possibilitando um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais eficaz.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL:

Avaliar o marcador neutrófilo-linfócito no diagnóstico de infecções osteoarticulares (osteomielite hematogênica ou artrite infecciosa) em pacientes pediátricos.

2.2 ESPECÍFICOS:

- Descrever como o marcador RNL se comportou quando comparados os grupos comparação e infecção.
- Discutir como os achados laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico de futuros casos de osteomielite e artrite infecciosa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A RESPOSTA METABÓLICA

A resposta sistêmica ao acometimento por politrauma, grandes cirurgias, estados de choque, queimaduras, infecção grave, isquemia ou lesão de reperfusão é regulada pela resposta imune humoral e celular. Tal resposta inflamatória é caracterizada pelo reconhecimento do local da lesão pela ação de diversos tipos celulares. São populações de leucócitos imunocompetentes: monócitos, linfócitos e neutrófilos, os quais visam a remoção do agente agressor (9).

No âmbito da medicina intensiva, parâmetros que possam ser facilmente obtidos e que possam refletir a intensidade do estresse e da inflamação sistêmica em pacientes criticamente enfermos são a todo tempo pesquisados, de forma a auxiliar em um diagnóstico precoce, minimizando danos e contribuindo para um melhor prognóstico (10). Um bom exemplo são as contagens diferenciais de leucócitos, as quais são facilmente mensuráveis, além de disponíveis e confiáveis, o que pode ser usado como um índice de resposta imune em reações inflamatórias (9).

Dessa maneira, a análise do número de linfócitos e neutrófilos pode ser uma importante evidência clínica, tendo em vista a ocorrência de linfocitopenia e neutrofilia. Ambos decorrem de uma resposta fisiológica do sistema imunológico inato à inflamação sistêmica, lesão e estresse. Uma diminuição significativa na contagem de linfócitos circulantes após trauma grave, cirurgia de grande porte, sepse grave e inflamação sistêmica foi descrita por muitos autores (11–13). Já a neutrofilia é causada pela desmarginação e apoptose retardada de neutrófilos, além da estimulação de células-tronco por fatores de crescimento (9). Os neutrófilos desempenham um papel especialmente crucial na resposta inflamatória aguda à lesão do tecido e estão relacionados com lesão de reperfusão (14).

3.2 O MARCADOR RAZÃO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO

A razão neutrófilo-linfócito (RNL) se baseia nas alterações celulares diante de um agente agressor, de forma a ser calculada pela divisão do número absoluto de

neutrófilos pelo número absoluto de linfócitos. Logo, os valores obtidos pelo resultado dessa divisão tornam-se um biomarcador indicativo de inflamação sistêmica, e que pode ser útil também em diversas outras circunstâncias clínicas (4). Assim, muitos autores já descreveram situações nas quais a RNL foi aplicada, como sepse, pancreatite, diabetes, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, buscando evidenciar alterações importantes e de relevância prognóstica (1,3,5,8,15).

3.3 RNL EM CASOS NA LITERATURA

O RNL já foi previamente descrito como um preditor de bacteriemia (16), sendo aplicado em quadros suspeitos de sepse, de maneira a constatar sua contribuição para diagnósticos mais eficientes e, conseqüentemente, um início de tratamento mais precoce (17). Assim também, já se evidenciou que há relação entre o RNL e mortalidade em quadros sépticos, visto que maiores valores desse marcador foram significativamente elevados em pacientes sépticos não sobreviventes em comparação com sobreviventes. Assim, ficou provado que a RNL pode desempenhar um papel ativo na estratificação do risco na sepse, otimizando o tratamento e controlando os pacientes (18).

Já em casos de pancreatite, estudos de caso-controle que objetivaram investigar o valor prognóstico do NLR na pancreatite aguda (PA) e determinar uma proporção ideal para predição de gravidade, evidenciaram um NLR significativamente maior em pacientes com pancreatite aguda grave quando comparados com pacientes com pancreatite de grau leve (2,19).

O NLR também demonstrou eficácia em prever o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) em um estágio inicial. As pontuações de SM variam de 1 a 5, e uma pontuação elevada indica um risco maior de SM. O monitoramento da RNL pode prevenir o risco da síndrome, visto que foi evidenciado um aumento gradativo, de maneira diretamente proporcional, entre valores da RNL e das pontuações empregadas na SM (8).

Apesar da RNL ter demonstrado aplicabilidade em diversas condições clínicas, não há relatos conclusivos na literatura acerca da eficácia desse biomarcador em casos de infecções osteoarticulares, sobretudo em pacientes pediátricos.

3.4 AS INFECÇÕES ÓSSEAS

As infecções osteoarticulares em crianças compreendem um espectro de distúrbios que dependem da localização da infecção, como osteomielite, artrite séptica, uma combinação de ambas ou espondilodiscite (20).

Osteomielite é a inflamação do osso causada por organismos piogênicos. Os vários tipos de osteomielite requerem diferentes estratégias terapêuticas médicas e cirúrgicas. Esses tipos incluem osteomielite secundária a um foco contíguo de infecção (após trauma, cirurgia ou inserção de uma prótese articular); aquele secundário à insuficiência vascular, ou de origem hematogênica (21). A maioria dos casos de osteomielite pediátrica é secundária à disseminação hematogênica (22).

Já artrite séptica, é a inflamação de uma articulação causada por organismos formadores de pus, na maioria das vezes também por meio da disseminação hematogênica de bactérias na sinóvia vascular. Em alguns casos, a disseminação pode ser de focos adjacentes de osteomielite metafisária (22).

A resposta inflamatória aguda após a infecção bacteriana leva a uma resposta imune potente e à liberação de enzimas que degradam a cartilagem, as quais, junto com as toxinas bacterianas, levam à rápida destruição das articulações. Para otimizar os resultados, o tratamento da infecção osteoarticular requer reconhecimento e terapia antimicrobiana imediatos (20).

Dessa forma, percebe-se a possibilidade de aplicação do RNL em pacientes pediátricos suspeitos de infecção óssea, sobretudo osteomielite e artrite infecciosa. Assim, visando a obtenção de diagnósticos mais precoces e tratamentos mais eficazes, será possível reduzir possíveis sequelas advindas dessa condição clínica, possibilitando um melhor prognóstico e bem-estar ao paciente.

4. MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo se caracteriza por ser observacional, transversal, descritivo e analítico, por coleta de dados de prontuários. Assim, baseia-se na aplicação do marcador neutrófilo-linfócito tanto em pacientes pediátricos que tiveram a confirmação de osteomielite ou atrite infecciosa, quanto em pacientes que eram suspeitos, mas que tiveram seu diagnóstico negativo para infecção óssea. Tais dados foram obtidos de forma retrospectiva por análise de prontuários através de exames laboratoriais realizados durante o internamento dos pacientes com quadro infeccioso, durante o pico de sintomas.

4.2 LOCAL E PERÍODO

As informações colhidas para o estudo advieram de prontuários médicos disponibilizados pelo Serviço de Ortopedia do hospital Santa Izabel. A busca dos prontuários foi realizada a partir das listas com os nomes dos pacientes admitidos durante o período de janeiro de 2018 a abril de 2021, também disponibilizadas pelo Serviço de ortopedia do hospital.

O Hospital Santa Izabel é uma referência nacional em diversas especialidades médicas, inclusive ortopedia, estando localizado no bairro de Nazaré, em Salvador-Bahia.

4.3 AMOSTRA

Os pacientes incluídos na pesquisa possuem entre 1 e 18 anos e foram admitidos no Hospital Santa Izabel entre os anos de 2018 e 2021. A amostra foi selecionada de forma não probabilística do tipo sequencial, tendo como critérios de inclusão aqueles com um quadro suspeito de infecção óssea, incluindo dor, edema, sinais flogísticos e sepse.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

De todos os pacientes incluídos foram coletados dados clínicos e sociodemográficos tais como idade, sexo, peso e naturalidade. As informações laboratoriais colhidas foram valor quantitativo de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, hemácias, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, bastões, blastos, PCR e VHS. Além disto, também foram

coletados dados do exame físico: frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura axial. Tais informações foram colhidas diretamente do prontuário médico desses pacientes, de acordo com exames laboratoriais realizados na data de admissão no hospital.

4.5 METODOLOGIA DA COLETA

Os pacientes foram separados em dois grupos: aqueles que obtiveram seu diagnóstico final positivo para infecção óssea confirmada por visão direta na cirurgia e/ou cultura da secreção que compuseram o “Grupo Infecção”; e pacientes que tiveram diagnóstico negativo confirmado pela evolução clínica, os quais compuseram o “Grupo Comparação”. Para efeito de análise, os dados colhidos dos dois grupos foram comparados e a variável infecção óssea foi a característica independente principal, sendo a RNL a medida de desfecho dependente principal. A RNL é calculada dividindo-se o número total de neutrófilos pelo número total de linfócitos (4).

4.6 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

Todos os dados foram apresentados sob a forma de estatística descritiva em tabelas de distribuição por frequência com números absolutos e percentuais para variáveis discretas ou em média e desvio-padrão para variáveis contínuas. Os testes t de Student, o teste do qui-quadrado e a correlação de Pearson foram usados na análise das comparações, de acordo com suas características. Todos os testes adotaram $p=0,05$ como medida de significância.

5. RESULTADOS

A busca de dados foi realizada entre o período de abril e maio de 2021, de forma presencial pelos pesquisadores, sendo cada caso minuciosamente analisado.

Devido à escassez de pacientes pediátricos com infecção óssea admitidos no Hospital Santa Izabel, houve certa dificuldade em atingir um grande número de casos confirmados, totalizando em apenas 8 pacientes com infecção óssea. Já no caso de suspeitos de infecção, há uma maior presença de pacientes que se adequem a esse perfil, possibilitando um total de 16 pacientes suspeitos, mas de diagnóstico negativado por evolução clínica. Assim, totalizam-se 24 pacientes, todos admitidos entre janeiro de 2018 e abril de 2021. Quanto à faixa etária, buscou-se pacientes de 0 a 18 anos. Dentre os selecionados para o estudo, todos possuem entre 1 e 14 anos, sendo 13 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Quanto ao sexo, não foi observada diferença significativa entre os sexos masculinos e feminino, com valor de $p=0,562$. Assim também, não houve diferença significativa nas características idade, temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória.

Foram coletadas informações da evolução clínica do paciente, como presença de dor e de sinais flogísticos (calor, dor, rubor, edema e perda de função). Demais dados como valor da temperatura axilar, frequência cardíaca e frequência respiratória também foram coletados a critério de maior investigação. Ademais, informações como o uso de anti-inflamatório e antibiótico prévios também foram investigados, visto que o uso desses medicamentos pode vir a alterar tanto dados laboratoriais, quanto quadro clínico do paciente. Assim, foi notada uma diferença significativa entre os grupos comparação e infecção, no que tange os aspectos dor, uso de antibiótico e anti-inflamatório anterior, com p respectivamente de 0,037, 0,032 e 0,033. Percebe-se, portanto, o uso predominante desses medicamentos no grupo comparação, quando comparado ao grupo infecção. Já quanto aos demais aspectos de evolução clínica analisados, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 1 - Características demográficas e dados clínicos da amostra, n=24

Características	Grupo comparação (16) n (%) / (média) (±DP)	Grupo infecção (8) n (%) / (média) (±DP)	Valor de p
Masculino	8 (50%)	5 (62,5%)	0,562*
Idade	6,69 (±4,87)	6,88 (±4,76)	0,929*
Temperatura	36,1 (±0,64)	36,1 (±0,68)	0,965*
FC	97 (±13,52)	105 (±15,56)	0,187*
FR	23 (±2,70)	25 (±4,5)	0,091*
Dor			
Sem dor	0 (0%)	1 (12,5%)	0,037**
Com dor	16 (100%)	7 (87,5%)	
Flogose			
Sem Flogose	5 (31,3%)	0 (0%)	0,333**
Com flogose	11(68,8%)	8 (100%)	
Uso de AINE anterior			
Sim	11(75%)	6 (25%)	0,032**
Não	5 (25%)	2 (75%)	
Uso de ATB anterior			
Sim	13 (81,25%)	3 (37,5%)	0,033**
Não	3 (18,75%)	5 (62,5%)	

*Teste de Qui-quadrado de Pearson

**Teste Exato de Fisher

(FC) = Frequência cardíaca

(FR) = Frequência Respiratória

(AINE) = Anti-Inflamatório Não Esteroidal

(ATB) = Antibiótico

Quanto aos exames laboratoriais, a média do número absoluto de leucócitos e neutrófilos mostrou-se significativamente maior no grupo infecção em relação ao grupo comparação, com valor de p respectivamente de 0,049 e 0,002 (Tabela 2).

Outros dados laboratoriais, como Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) também foram coletados. Entre os 8 pacientes com diagnóstico de infecção, a média do PCR ficou em 7,61 mg/dL, enquanto que, no grupo comparação, essa mesma média ficou em 2,42 mg/dL. Já quanto ao exame de VHS, entre os pacientes com diagnóstico confirmado de infecção, a média ficou com valor de 96,71 mm/h, em contrapartida, o grupo comparação ficou com uma média de 42,5 mm/h. Ambos dados, PCR e VHS, corroboram para o diagnóstico de infecção, visto que se encontram mais elevados no grupo infecção. Entretanto, não foi detectada significância estatística para tais dados, com valor de p respectivamente de 0,066 e 0,075.

Outros dados laboratoriais como número relativo de hemácias, hemoglobina, hematócrito e número absoluto de plaquetas e linfócitos também foram averiguados, porém, sem demonstrar diferença significativa entre os grupos comparação e infecção (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados laboratoriais, n=24

Características	Grupo comparação média (±DP)	Grupo infecção média (±DP)	Valor de p*
Leucócitos	4406 (±3315)	11323 (±4406)	0,049*
Linfócitos	2715 (±1560)	3496 (±1366)	0,221*
Neutrófilos	4214 (±1826)	7137,3 (±2224)	0,002*
PCR (mg/dL)	2,42 (±3,67)	7,61 (±7,52)	0,066*
VHS (mm/h)	42,50 (±47,37)	96,71 (±29,03)	0,075*
Hemácias (%)	4,40 (±0,46)	4,62 (±0,47)	0,279*
Hemoglobina (%)	11,77 (±1,39)	11,41 (±1,19)	0,537*
Hematócrito (%)	35,48 (±4,00)	34,90 (±2,56)	0,714*
Plaquetas	332,56 (±91,28)	330,63 (±105,79)	0,965*

* Teste T de Student

A razão neutrófilo-linfócito (RNL), principal foco do estudo, foi calculada e comparada entre ambos grupos, sendo seu valor significativamente mais elevado no grupo infecção, com uma média de 3,25 contra os 1,36 do grupo comparação. O valor de p ficou em 0,001, demonstrando significância estatística deste achado (Tabela 3).

Tabela 3 - Razão N/L nos grupos comparação e infecção

Característica	Grupo comparação (16) (±DP)	Grupo infecção (8) (±DP)	Valor de p
RNL	1,35 (±0,65)	3,29 (±1,79)	0,001*

*Teste T de student

6. DISCUSSÃO

Os leucócitos são as células que compõem o sistema imunológico, sendo os neutrófilos as células que compõem a primeira linha de defesa do organismo. Assim, já é esperado que o contingente celular de neutrófilos esteja aumentado em indivíduos com infecção presente, sobretudo nos casos mais graves. Os resultados desse estudo trouxeram dados que condizem com esta lógica, visto que demonstrou valores de neutrófilos significativamente maiores quando comparado aos linfócitos nos indivíduos com infecção óssea. Um estudo de análise retrospectiva, o qual analisou 27 casos de artrite séptica durante uma década, verificou a existência de leucocitose como um fator preditivo de complicações e de piora do quadro de infecção (23).

A razão neutrófilo-linfócito (RNL) é calculada pela divisão da contagem de neutrófilos pela contagem de linfócitos, sendo, portanto, dependente dos valores absolutos desses tipos celulares. Logo, em indivíduos com infecção e inflamação sistêmica, como espera-se um valor aumentado de neutrófilos, espera-se também valores mais altos da RNL (4). Os resultados desse estudo estão de acordo com esse princípio, pois demonstraram diferenças significantes entre os valores da razão neutrófilo-linfócito, quando comparados grupos de pacientes com infecção óssea presente e pacientes sem infecção.

Outros estudos também foram capazes de demonstrar neutrofilia e altos valores da Razão Neutrófilo-linfócito em quadros de infecção/ inflamação sistêmica. Assim, em quadros distintos, como sepse, gastrite, câncer, pancreatite, diabetes e síndrome metabólica, por exemplo, o mesmo marcador mostrou-se também mais elevado em indivíduos acometidos, sobretudo naqueles de pior prognóstico. (1–5). Entretanto, o uso desse marcador em casos de infecção óssea em crianças era algo até então não retratado.

Um estudo de Coorte retrospectiva, composto por 276 pacientes de UTI com sepse e 388 pacientes de UTI sem sepse, também apresentou resultados com significância estatística, com diferenças significativas nos valores de RNL entre pacientes com sepse e sem sepse (4).

Outros dados laboratoriais colhidos no estudo, como Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) já são conhecidamente marcadores de inflamação e infecção sistêmica (7). Os resultados do estudo demonstraram esses valores significativamente mais elevados em indivíduos com infecção em comparação a indivíduos sem infecção. Um estudo que analisou 21 casos de osteomielite em crianças em um Hospital em São Paulo, também verificou valores de VHS mais elevados em indivíduos com infecção. Nesse referido estudo, a VHS mostrou-se como a principal prova inflamatória utilizada no acompanhamento dos casos de osteomielite (24). VHS e PCR também se mostram elevados em 100% dos pacientes com atriite séptica em uma análise retrospectiva, em um Hospital de referência (23).

Dados clínicos como dor e sinais flogísticos também foram pesquisados e verificados na maioria dos pacientes. Pacientes com infecção óssea já cursam normalmente com sinais de dor, calor e rubor no local acometido. Uma revisão sistemática que analisou mais de 800 artigos sobre osteomielite e ossos longos, relatou como manifestações específicas da osteomielite dor local profunda (óssea), calor, edema e eritema cutâneo (25). Tais achados foram também verificados majoritariamente nos pacientes sem infecção presente, visto que a presença de sinais clínicos semelhantes a infecção óssea foi critério de inclusão para esta pesquisa, já que todos os pacientes deveriam ser suspeitos de infecção óssea.

O uso de anti-inflamatório e antibiótico anteriores foi predominante no grupo comparação. Imagina-se que tal uso foi feito no intuito de tratar a causa base dos sintomas, a qual acabou não se confirmando em infecção óssea. Tal uso medicamentoso pode vir a alterar os dados de exame físico, como dor e sinais flogísticos, visto que esses medicamentos buscam reduzir justamente sinais de inflamação e de proliferação bacteriana.

O estudo contou com um tamanho amostral reduzido, devido à escassez de pacientes pediátricos admitidos no hospital, fator que pode ser encarado como uma limitação desse trabalho. Porém, apesar do tamanho amostral reduzido, o trabalho obteve sucesso ao apresentar significância em seu principal objetivo, a diferença da RNL do grupo infecção e do grupo comparação. Ademais, é notória a escassez, na literatura, de pesquisas que avaliassem o perfil laboratorial de pacientes com infecção óssea,

sobretudo pacientes pediátricos. Essa pouca disponibilidade de estudos limita uma discussão mais apurada sobre o assunto, bem como a elaboração de comparações entre diferentes pesquisas. E ainda mais raros são os trabalhos que apliquem o marcador RNL em pacientes pediátricos com infecção óssea. Essa ausência impede a comparação do resultado mais importante encontrado nessa pesquisa.

7. CONCLUSÃO

Percebe-se a importância que outros trabalhos que abordem a aplicação do marcador RNL em pacientes pediátricos com infecção óssea sejam publicados, de forma que sejam estudados tanto o público pediátrico, quanto demais faixas etárias. Outros públicos, em diversas localizações e culturas também devem ser estudados, tendo em vista que os perfis de adoecimento podem variar bastante a depender da população estudada. Dessa maneira, diagnósticos precoces e mais apurados poderão ser feitos na medida em que melhor se conheça o perfil laboratorial dos pacientes estudados.

Espera-se que, a partir deste estudo e dos dados obtidos, haja uma continuidade das pesquisas, em outros hospitais e em maiores amostras populacionais. Tal prosseguimento daria possibilidade para a expansão desse conhecimento e conclusões ainda mais significativas. Assim, o RNL poderia ser mais um dado laboratorial, gerado automaticamente através dos sistemas hospitalares e entregue em conjunto com demais exames de rotina. Tal informação contribuiria tanto no diagnóstico, quanto para um atendimento de maior agilidade e excelência.

8. APÊNDICE 1: QUESTIONÁRIO

DADOS A SEREM COLETADOS DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

Data de admissão no hospital

Gênero

Idade

DADOS CLÍNICOS

Tempo de sintomas

Presença de dor

Presença de febre

Temperatura

Frequência respiratória

Frequência cardíaca

Uso de antibiótico anteriormente

Presença de sinais flogísticos

Função do membro comprometida

Sinais de prostração

DADOS LABORATORIAIS

Número de Hemácias

Número de Hematócrino

Número de Hemoglobina

Número de Plaquetas

Número de Leucócitos

Número de Neutrófilos

Número de Linfócitos totais

Número de Bastões

Número de Bastos

Velocidade de hemossedimentação

Proteína C reativa

Presença de cultura positiva

9. APÊNDICE 2: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO DO MARCADOR NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUSPEITOS DE OSTEOMIELEITE E ARTRITE INFECCIOSA NO HOSPITAL SANTA IZABEL

Pesquisador: Marcos Antônio Almeida Matos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44585321.3.0000.5520

Instituição Proponente: SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.619.295

Apresentação do Projeto:

APLICAÇÃO DO MARCADOR NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUSPEITOS DE OSTEOMIELEITE E ARTRITE INFECCIOSA DO HOSPITAL SANTA IZABEL

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar achados na aplicação do marcador neutrófilo-linfócito entre pacientes suspeitos -mas que tiveram diagnóstico negativo- e pacientes confirmados de osteomielite hematogênica e artrite infecciosa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Nesta pesquisa, os riscos serão relacionados a confidencialidade das informações obtidas, visto que envolvem dados privativos de prontuários dos pacientes. Ademais, os pesquisadores se comprometem com a garantia da segurança e privacidade dos dados obtidos, apresentando todos sempre em conjunto, sem identificação dos sujeitos e sempre em eventos ou publicações científicas.

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

10.REFERÊNCIAS

1. Winter L, Wong LA, Jerums G, Seah JM, Clarke M, Tan SM, et al. Use of readily accessible inflammatory markers to predict diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(MAY):1–17.
2. 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.
3. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, 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* [Internet]. 2012 Oct 1;7(10):e46561. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046561>
4. Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, Beck AD, Júnior GF, Cremonese RV, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):63–70.
5. Araújo M da S, Santos JCMDA, Rocha M de S. Prognostic factors in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):412–21.
6. Sen V, Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Yarimoglu S, Sen P, et al. Significance of preoperative neutrophil–lymphocyte count ratio on predicting postoperative sepsis after percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(10):507–13.
7. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul;454(7203):428–35.
8. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Med (United States)*. 2019;98(43).
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
10. Rainer TH, Chan TYF, Cocks RA. Do peripheral blood counts have any prognostic value following trauma? *Injury*. 1999;30(3):179–85.
11. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):857–63.
12. Dionigi R, Dominiononi L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 1994;41(5):471–6. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7851857>
13. O'MAHONY JB, PALDER SB, WOOD JJ, McIRVINE A, RODRICK ML, DEMLING RH, et al. Depression of Cellular Immunity after Multiple Trauma in the Absence of Sepsis. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 1984;24(10). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1984/10000/Depression_of_Cellular_Immunity_after_Multiple.1.aspx
14. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol*. 2011 Mar;89(3):359–72.

15. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573–7.
16. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):1–17.
17. Dursun A, Ozsoylu S, Akyildiz BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pakistan J Med Sci.* 2018;34(4):918–22.
18. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2019 Sep;33(7):e22942.
19. Kokulu K, Günaydın YK, Akıllı NB, Köylü R, Sert ET, Köylü Ö, et al. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turkish J Gastroenterol.* 2018;29(6):684–91.
20. Ceroni D, Kampouroglou G, Della Llana RA, Salvo D. Osteoarticular infections in young children: What has changed over the last years? *Swiss Med Wkly.* 2014;144(June):1–13.
21. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet (London, England).* 2004 Jul;364(9431):369–79.
22. Iliadis AD, Ramachandran M. Paediatric bone and joint infection. *EFORT Open Rev.* 2017;2(1):7–12.
23. Assunção JH, Noffs GG, Malavolta EA, Gracitelli MEC, Lima ALM, Ferreira Neto AA. Septic arthritis of the shoulder and elbow: one decade of epidemiological analysis at a tertiary referral hospital. *Rev Bras Ortop.* 2018;53(6):707–13.
24. Puccini PF, Ferrarini MAG, Antônio AV. Pediatric acute hematogenous osteomyelitis: Analysis of patients assisted in a University Hospital. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30(3):353–8.
25. Heitzmann LG, Battisti R, Rodrigues AF, Lestingi JV, Cavazzana C, Queiroz RD. Postoperative chronic osteomyelitis in the long bones - Current knowledge and management of the problem. *Rev Bras Ortop.* 2019;54(6):627–35.