

AValiação das Razões Neutrófilo-Linfócito e Plaqueta-Linfócito como Biomarcadores em Pacientes com Diabetes Mellitus e/ou Hipertensão Arterial Sistêmica

EVALUATION OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE AND PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIOS AS BIOMARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND/OR SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION

Bárbara Rocha Rodrigues Cox Coelho¹ , Lucas Mendes Reis de Moura¹ , Rodrigo Mendes² , Pedro Pereira Tenório¹ 

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCV) são importantes causas de morbimortalidade em indivíduos com diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Recentes estudos revelaram uma associação significativa entre as razões neutrófilo-lymphocyte (RNL) e plaqueta-lymphocyte (RPL) com risco aumentado de DCV em indivíduos com DM e HAS. Este estudo tem como objetivo comparar as relações entre RNL e RPL em grupos de usuários na atenção primária à saúde.

Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo desenvolvido a partir de 244 hemogramas de pacientes de ambos os sexos maiores de 18 anos, divididos em 4 grupos: saudáveis, HAS, DM, HAS + DM. As relações RNL e RPL foram tabuladas, os dados apresentados como média $\pm$ e desvio padrão e comparados através de testes não paramétricos, sendo considerado um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** A análise da RNL demonstrou aumento no grupo DM (média 2,444, mediana 2,275) em relação aos grupos CONTROLE (média 1,851, mediana 1,681) e HAS+DM (média 1,832 e mediana 1,618), com $p = 0,0335$ e $0,0179$, respectivamente. Em relação à RPL, observa-se uma tendência de aumento na razão no grupo CONTROLE (média 132,4 e mediana 127,9) em relação aos grupos HAS (média 117,6 e mediana 111,4) e HAS+DM (média 119,6 e mediana 109,6), com $p = 0,0059$ e $0,0231$, respectivamente. **Discussão:** O estudo demonstrou que a RNL é estatisticamente relevante nos pacientes diabéticos e diabéticos-hipertensos e a RPL demonstrou ser estatisticamente relevante em pacientes hipertensos e diabéticos-hipertensos, sendo importante biomarcador de doença e de fácil obtenção.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Inflamação; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are major cause of morbidity and mortality in individuals with diabetes mellitus (DM) and systemic arterial hypertension (SAH). Recent studies have revealed a significant association between neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR) ratios with an increased risk of CVD in individuals with DM and SAH. This study aims to compare the relationships between RNL and RPL in groups of users in primary health care. **Methods:** This is a retrospective study developed from 244 blood counts of patients of both sexes over 18 years of age, divided into 4 groups: healthy, SAH, DM, SAH + DM. NLR and PLR ratios were tabulated, data presented as mean $\pm$ and standard deviation and compared using non-parametric tests, with a p -value < 0.05 considered. **Results:** The NLR analysis showed an increase in the DM group (mean 2.444, median 2.275) compared to the CONTROL group (mean 1.851, median 1.681) and the HAS+DM group (mean 1.832 and median 1.618), with $p = 0.0335$ and 0.0179 , respectively. Regarding the PLR,

Clin Biomed Res. 2026;46:1-5

1 Universidade Federal do Vale do São Francisco, Paulo Afonso, BA, Brasil.

2 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Pedro Pereira Tenório
Av. da Amizade, 1.900
CEP: 48607-235. Paulo Afonso, BA, Brasil.
E-mail: pedro.tenorio@univasf.edu.br

an increasing trend was observed in the CONTROL group (mean 132.4 and median 127.9) compared to the HAS group (mean 117.6 and median 111.4) and the HAS+DM group (mean 119.6 and median 109.6), with $p = 0.0059$ and 0.0231 , respectively. **Discussion:** The study demonstrated that NLR is statistically relevant in diabetic and diabetic-hypertensive patients, and PLR is statistically relevant in hypertensive and diabetic-hypertensive patients, representing an important and easily obtainable biomarker of disease.

Keywords: *Cardiovascular Diseases; Hypertension; Diabetes Mellitus; Inflammation; Biomarkers.*

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são um conjunto de condições crônicas multicausais divididas em quatro principais grupos: doenças cardiovasculares, respiratórias crônicas, diabetes e câncer¹. No Brasil, se destacam a HAS e DM devido à alta prevalência, além de serem responsáveis pelo aumento do número de pacientes com necessidade de hospitalização e cuidados frequentes, necessitando de diagnóstico precoce para um melhor prognóstico².

A HAS é definida a partir da elevação persistente da pressão arterial (PA), em que a PA sistólica (PAS) se encontra maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg. A fisiopatologia da HAS em sua forma primária não é bem elucidada, contudo, a literatura atual aponta para uma relação com o desenvolvimento de um processo inflamatório no leito vascular que é decorrente do estresse oxidativo, gerando lesão e disfunção endotelial, além da ativação leucocitária³.

A DM é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia, devido à deficiência no transporte de glicose para o meio intracelular, podendo ser um reflexo do aumento na resistência dos tecidos à ação da insulina, bem como pela redução na produção desse hormônio por causas metabólicas e/ou autoimunes^{4,5}. Existem diferentes classificações etiológicas para DM, sendo a DM tipo I de origem autoimune, cuja patogênese é explicada pela destruição das células pancreáticas do tipo beta, mediadas por células T do sistema imune, provocando a insuficiência da produção de insulina e a elevação glicêmica⁴. Já a DM tipo 2, possui sua patogenia intimamente associada à secreção deficitária de insulina, associada a resistência à insulina pelos tecidos, influenciada por fatores genéticos e ambientais⁵. A inflamação endotelial é vista também na DM, sendo, portanto, considerada fator de risco cardiovascular¹.

Nesse contexto inflamatório decorrente da DM tipo 2, a inflamação de baixo grau presente nos pacientes cria um campo fértil para o desenvolvimento das vasculopatias que irão cursar com complicações cardiovasculares, sendo mediada por leucócitos, principalmente os neutrófilos. O processo inflamatório da DM tipo 2 está associado, também, ao aumento de tecido adiposo, devido à produção de citocinas pró-inflamatórias, como a leptina, que promove a cronicidade da inflamação com a presença de leucócitos séricos⁶.

Os neutrófilos também são responsáveis pela resposta inicial nos sítios de inflamação e atualmente tem sido estudado seu papel na patogênese da HAS. Estudos apontam um aumento de neutrófilos no sangue em pacientes com HAS e em gestantes com pré-eclâmpsia, embora sua função na patogênese ainda seja incerta⁷. Já os linfócitos compõem os principais leucócitos do sistema adaptativo. Há evidências que apontam para os linfócitos T reguladores (LTreg) como fatores de proteção contra a HAS, através da liberação da citocina IL-10⁷.

A resposta imunológica frente a essas duas doenças é apresentada principalmente por neutrófilos, na imunidade inata, e por linfócitos, na imunidade adaptativa, que são responsáveis pelo controle da inflamação. Por este motivo, recentes pesquisas têm se inclinado na investigação da concentração sérica dos neutrófilos, linfócitos e plaquetas através das relações RNL e RPL⁸.

É sabido que o estado de inflamação endotelial, por vezes subclínico, leva ao aumento de marcadores como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR), contudo apresentam limitações para seu uso na prática clínica por serem exames mais onerosos⁹.

O aumento de DCV é decorrente da lesão endotelial, estresse oxidativo e processo pró-trombótico gerado pelo aumento da celularidade sanguínea como consequência da inflamação crônica, tendo o recrutamento de leucócitos na formação do infiltrado inflamatório e na regulação da resposta imune¹⁰.

Por este motivo, a RNL e a RPL despontam como potenciais biomarcadores para investigar o risco e a gravidade frente às DCV, somando-se ao fato de que apresentam baixo custo e alta acessibilidade, podendo ser obtidos através de fórmulas matemáticas básicas a partir de hemogramas¹¹. O presente estudo teve como objetivo central comparar as relações RNL e RPL entre os grupos de usuários com HAS, DM, HAS+DM e grupo controle, na atenção primária da cidade de Paulo Afonso-BA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, desenvolvido a partir de dados clínicos e laboratoriais dos prontuários de pacientes usuários do serviço ofertado em Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Paulo Afonso-BA, coletados entre janeiro e dezembro de 2025, a saber, as unidades selecionadas

foram UBS Maruim, UBS Delmiro Gouveia, UBS Irmã Rita, UBS Santa Quitéria, UBS Moxotó, UBS CHESF. Por se tratar de um estudo realizado com dados secundários de prontuários de pacientes cadastrados em cada UBS e com característica retrospectiva, o autor responsável pelo estudo assinou o documento de dispensa do TCLE, visto que não houve necessidade de consentimento dos pacientes envolvidos, além disso, a pesquisa possui certificado de apresentação de apreciação ética (CAAE), tendo o registro de número 82290624.2.0000.0282.

A estimativa de riscos relacionados à realização do projeto foi considerada mínima, tendo os fatores psicossociais como possíveis riscos, por exemplo o aborrecimento e constrangimento frente à possibilidade de vazamento de dados dos prontuários analisados. Para minimizar essa possibilidade, todos os colaboradores do projeto assinaram o termo de confidencialidade e sigilo.

Foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos. Foi realizada a divisão dos seguintes grupos: pacientes com DM tipo 2; pacientes com HAS; pacientes com DM tipo 2 e HAS concomitantemente e grupo controle. O DM foi definido quando a glicemia plasmática de jejum foi maior ou igual a 126 mg/dl; glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl ou a hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%. A HAS foi definida como a presença de pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg de forma persistente, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes³.

Com o objetivo de evitar a influência de outros processos patológicos, foram excluídos os prontuários de pacientes com infecções agudas recentes, uso de corticoides ou doenças autoimunes, por apresentarem celularidade fora dos padrões de normalidades. Foram excluídos, também, pacientes menores de 18 anos, por apresentarem valores de referência diferentes do hemograma em relação aos pacientes adultos, e gestantes, devido ao processo inflamatório natural do período gravídico.

Com base nos dados obtidos a partir dos prontuários, as razões RNL e RPL foram obtidas, respectivamente, pelas seguintes equações (Eq):

Eq1: número de neutrófilo / número de linfócito

Eq2: número de plaqueta / número de linfócito

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® (versão 2020) e apresentados como média $\pm$ e desvio padrão. Testes não paramétricos foram usados para comparações entre os grupos: teste U de Mann-Whitney para comparação de 2 grupos e teste de Kruskal-Wallis para comparação de 3 grupos. A análise dos dados foi feita pelo software

Graph Pad Prism 10®, sendo considerado como nível de significância para rejeição da hipótese nula um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população inicial do estudo foi de 277 pacientes, após exclusão de 30 pacientes por apresentarem alterações no hemograma sugestivas de processos infecciosos ativos agudamente, a população estudada foi de 244 adultos, entre 18 e 91 anos ($59 \pm 15,5$), sendo 92 hipertensos (HAS), 18 diabéticos (DM), 63 hipertensos e diabéticos e 71 controles saudáveis (CONTROLE).

Durante a coleta de dados, alguns gêneros foram omitidos nos registros fotográficos dos hemogramas (24 pacientes), resultado em um total de 158 mulheres e 62 homens com sexo registrado na pesquisa. A diferença numérica na captação dos prontuários de pacientes masculinos se deve, possivelmente, a inferior quantidade de homens frequentadores das unidades básicas de saúde, em comparação com as mulheres, ocasionado por desafios socio-culturais que resultam na baixa adesão dessa população¹².

Contudo, na análise de contingência nos 4 grupos a distribuição de homens e mulheres se mostrou equilibrada (Chi-quadrado: 0,8729; $p = 0,832$), o que demonstra não haver comprometimento dos resultados em relação a diferença de gênero, devido ao seu grau de proporcionalidade dentro dos grupos (Figura 1).

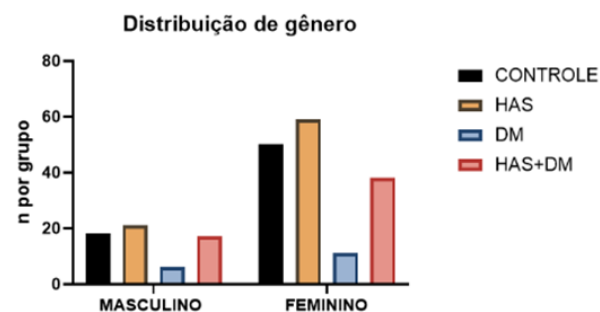


Figura 1: Distribuição dos grupos de pacientes pelo sexo.

Nas análises de grupos, foi possível observar a tendência de aumento da RNL no grupo DM em relação ao grupo CONTROLE e ao grupo HAS+DM ($p = 0,0335$ e $0,0179$, respectivamente), a partir do teste não paramétrico de Mann-Whitney, sendo estatisticamente significativa (Figura 2).

A literatura tem mostrado que o índice RNL é fator independente para prognóstico de morbimortalidade em doenças cardiovasculares, respiratórias e renais. Seus valores de referência ainda precisam de mais investigações, mas meta-análises recentes destacam valores acima de 4,5 com bons preditores para mortalidade na doença arterial coronariana (DAC). O RNL se mostrou, também, um preditor de

eventos cardiovasculares maiores em portadores de DM e HAS^{13,14}. Nos grupos avaliados a RNL permaneceu consistentemente abaixo desses valores de risco, podendo estar relacionado com a baixa prevalência de pacientes de alto risco e muito alto risco cardiovascular na APS.

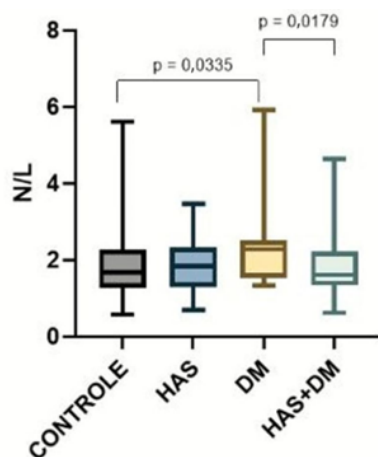


Figura 2: Teste não paramétrico de Mann-Whitney a partir do quociente de neutrófilo/linfócito de cada paciente dos grupos analisados. As medianas, os 1º e 3º quartis e os desvios padrão estão apresentados no gráfico representados pela barra central, barras inferior e superior e pelos bigodes, respectivamente.

Na análise dos valores de RPL, observa-se uma tendência de aumento na razão no grupo CONTROLE em relação aos grupos HAS e HAS+DM ($p = 0,0059$ e $0,0231$, respectivamente), também no teste não paramétrico de Mann-Whitney (Figura 3). Na análise multivariada de Kruskal-Wallis, a RPL também demonstrou resultados estatisticamente significativos ($p = 0,0374$) entre os grupos CONTROLE e HAS ($p = 0,0410$); a mesma avaliação não apresentou resultados estatisticamente significativos em nenhum grupo da RNL.

A RPL maior no grupo controle quando comparado com os grupos doentes (HAS e HAS+DM) contradiz parte da literatura que associa RPL alta a maior risco cardiovascular, possivelmente devido ao grau de glicotoxicidade e da cronicidade dessas doenças, que faz com que o paciente evolua com linfopenia e plaquetose, como consequência da ativação plaquetária e estresse oxidativo⁸, divergindo de doenças agudas, demonstrando a importância de estudos relacionando esses biomarcadores às DCNT's. Esse achado pode representar, mais uma vez, um reflexo da baixa prevalência de alto risco e muito alto risco cardiovascular no contexto da APS, o que limita a avaliação correta do parâmetro.

A análise dos dados coletados demonstrou que os pacientes com DCNT, de forma geral, tendem a aumentar a RNL, enquanto a RPL tende a diminuir em relação ao grupo controle. Entretanto, apesar

dos achados estatisticamente relevantes, o volume amostral deste estudo limita generalizações, por exemplo, o número reduzido ($N=18$) de pacientes diabéticos em relação aos outros grupos (HAS =92 e controle=71), sendo necessário o desenvolvimento de mais pesquisas sobre o tema que apresentem um número maior de pacientes e que sejam prospectivos, com o objetivo de realizar uma regressão logística e de definir um valor de referência para que a RNL e a RPL sejam utilizadas na prática clínica no contexto da APS. Além disso, por ser um estudo retrospectivo, não se pode estabelecer causalidade, apenas associação.

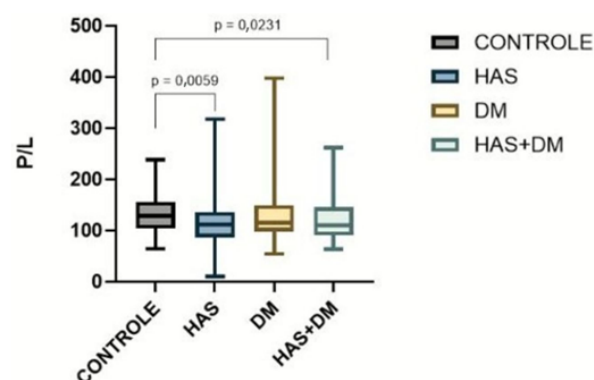


Figura 3: Teste não paramétrico de Mann-Whitney a partir do quociente de plaqueta/linfócito de cada paciente dos grupos analisados. As medianas, os 1º e 3º quartis e os desvios padrão estão apresentados no gráfico representados pela barra central, barras inferior e superior e pelos bigodes, respectivamente.

Outra limitação do estudo foi ter sido realizado apenas no ambiente da APS, em que a prevalência de pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular é baixa quando comparado à atenção secundária. Portanto, novos estudos comparativos são necessários para desenvolver e validar estratificação de risco baseada nos parâmetros de RNL e RPL nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O estudo demonstrou que a RNL é um biomarcador estatisticamente relevante nos pacientes diabéticos e diabéticos-hipertensos e a RPL demonstrou ser um biomarcador estatisticamente relevante nos pacientes hipertensos e diabéticos-hipertensos. Dessa forma, é possível relacionar as razões RNL e RPL como marcadores de doença frente aos pacientes com DM e HAS, a partir da celularidade do hemograma, exame de baixa complexidade e de alta relação custo/benefício, facilitando assim o monitoramento da DM e HAS.

Portanto, o presente estudo apresenta importante substrato para novas pesquisas, pois o desenvolvimento de biomarcadores de simples obtenção, baixo custo e alto impacto no prognóstico dos usuários com DCNT é de suma importância ao processo de cuidado, já que direcionam e individualizam a necessidade de investimento terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013.
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):516-658.
4. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3 :17016.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1 :15019.
6. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes. Vascul Pharmacol. 2011;54(3-6):68-74.
7. Sarejloo S, Shojaei N, Lucke-Wold B, Zelmanovich R, Khanzadeh S. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2023;23(1):58.
8. Mendes BB, Oliveira ACR, Alcântara KC. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects. Einstein (Sao Paulo). 2019;17(1):eAO4403.
9. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, et al. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15(3):460-71.
10. Iwanaga TC, Santa-Cruz F, Ferraz AAB, Kreimer F. Impact of sleeve gastrectomy on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio and its relationship with postoperative weight loss. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2025;38:e1882.
11. Nascimento MAL, Ferreira LGR, Alves TVG, Rios DRA. Inflammatory Hematological Indices, Cardiovascular Disease and Mortality: A Narrative Review. Arq Bras Cardiol. 2024;121(7):e20230752.
12. Abrantes JIL, Medeiros RLSFM, Souza AC, Oliveira GS. População masculina: adversidades na adesão aos serviços de saúde na atenção básica. Rev Ibero-Am Humanid Ciênc Educ. 2024;10(12):2440-50.
13. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636.
14. Jhuang Y-H, Kao T-W, Peng T-C, Chen W-L, Li Y-W, Chang P-K., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan. Hypertens Res. 2019;42(8):1209-14.

Recebido 22 abril 2026

Aceito 5 junho 2026