

Análise das relações neutrófilo/linfócito e plaqueta/linfócito como marcadores inflamatórios na doença renal crônica: impacto da paratireoidectomia

Analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as inflammatory biomarkers in chronic kidney disease: impact of parathyroidectomy

Autores

Andre Kakinoki Teng¹ 
 Eduardo Jorge Duque¹ 
 Shirley Ferraz Crispilho² 
 Wagner Domingues¹ 
 Vanda Jorgetti¹ 
 Luciene M. dos Reis¹ 
 Rosilene M. Elias¹ 
 Rosa Maria Affonso Moysés¹ 

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 14/11/2023.

Data de aprovação: 25/02/2024.

Data de publicação: 08/04/2024.

Correspondência para:

Rosa Maria Affonso Moysés.
 E-mail: rosa.moyses@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0175pt>

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma das causas de inflamação na DRC. Avaliamos o impacto da paratireoidectomia (PTX) nas relações neutrófilo/linfócito (N/L) e plaqueta/linfócito (P/L) em pacientes com HPTS. **Métodos:** Foram analisados 118 pacientes [hemodiálise (HD, n = 81) e transplantados (TX, n = 37)] submetidos à PTX entre 2015 e 2021. **Resultados:** Houve redução significativa de cálcio e PTH nos dois grupos, além de elevação de vitamina D. No grupo HD, a PTX não mudou as relações N/L e P/L. Já no grupo TX, houve redução nas relações N/L e P/L acompanhadas de elevação significativa do número de linfócitos totais. **Conclusão:** As relações N/L e P/L não são marcadores fidedignos de inflamação em pacientes com HPTS submetidos à PTX. A uremia, que induz um estado de inflamação crônica em pacientes dialíticos, e o uso de imunossupressão em pacientes transplantados renais são alguns dos fatores de confusão que impedem o uso dessa ferramenta na prática clínica.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Hiperparatireoidismo Secundário; Paratireoidectomia.

ABSTRACT

Introduction: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the causes for inflammation in CKD. We assessed the impact of parathyroidectomy (PTX) on neutrophil-to-lymphocyte (N/L) and platelet-to-lymphocyte (P/L) ratios in SHPT patients. **Methods:** A total of 118 patients [hemodialysis (HD, n = 81), and transplant recipients (TX, n = 37)] undergoing PTX between 2015 and 2021 were analyzed. **Results:** There was a significant reduction in calcium and PTH levels in both groups, in addition to an increase in vitamin D. In the HD group, PTX did not alter N/L and P/L ratios. In the TX group, there was a reduction in N/L and P/L ratios followed by a significant increase in total lymphocyte count. **Conclusion:** N/L and P/L ratios are not reliable biomarkers of inflammation in SHPT patients undergoing PTX. Uremia, which induces a state of chronic inflammation in dialysis patients, and the use of immunosuppression in kidney transplant recipients are some of the confounding factors that prevent the use of this tool in clinical practice.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Hyperparathyroidism, Secondary; Parathyroidectomy.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica está associada a um estado inflamatório sistêmico de origem multifatorial. Concentrações elevadas de paratormônio (PTH) e fator de crescimento

de fibroblastos 23 (FGF-23), assim como as alterações de cálcio, fósforo e vitamina D observadas na doença mineral e óssea da DRC (DMO-DRC), possivelmente contribuem para essa condição^{1,2}.



As relações neutrófilo/linfócito (N/L) e plaqueta/linfócito (P/L) são indicadores laboratoriais de baixo custo e alta acessibilidade, cujo valor como marcadores inflamatórios e prognósticos têm sido estudados em diferentes cenários, como em doenças oncológicas, cardiovasculares, infecciosas, entre outros^{3,4}. A elevação dessas relações indica um aumento proporcional de células pró-inflamatórias (neutrófilos e plaquetas), em relação às reguladoras de resposta imune (linfócitos).

No contexto da DRC, estudos sugerem associação das relações N/L e P/L com inflamação, mortalidade cardiovascular e necessidade de terapia de substituição renal^{5,6}. Tonyali et al.⁷ observaram associação da relação N/L com taxa de filtração glomerular (relação N/L $2,14 \pm 0,73$ em controles saudáveis *versus* $3,53 \pm 2,3$ no grupo com DRC, definida como TFG < 60 mL/min/1,73 m², $p = .000$).

No entanto, há poucos estudos a respeito da utilidade desses marcadores no contexto específico da DMO-DRC. Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC (HPTS), a paratireoidectomia (PTX) é uma opção de tratamento cirúrgico para os casos refratários. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da PTX nas relações N/L e P/L em pacientes com HPTS.

MÉTODOS

Este foi um estudo retrospectivo, em que foram analisados dados de prontuários de pacientes com HPTS submetidos à PTX em nosso serviço. Entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, 172 pacientes foram operados. Após exclusão dos casos sem dados laboratoriais disponíveis, ficaram 118 para análise.

Foram registrados e analisados o hemograma completo, a contagem de plaquetas e as dosagens de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, PTH e vitamina D séricos. Para os pacientes transplantados, foram coletados dados de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula CKD-EPI⁸. Para comparação, utilizamos como hemograma inicial aquele coletado imediatamente antes da data da cirurgia. O exame pós-PTX foi coletado em média 9 meses depois da cirurgia.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, que foram analisados separadamente: pacientes transplantados renais (grupo TX) e pacientes em hemodiálise (grupo HD). Foram excluídos da análise 9 pacientes que receberam transplante renal durante o período estipulado entre os exames pré e pós-PTX.

Os dados contínuos foram apresentados como média \pm desvio-padrão ou mediana e percentis (25; 75). A comparação entre grupos HD e TX foi feita por meio de teste t não pareado ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados paramétrica ou não, respectivamente. Para comparação antes e após a PTX, em ambos os grupos foram utilizados o teste t pareado ou Wilcoxon, para variáveis com distribuição normal ou não, respectivamente. A análise foi realizada usando o software GraphPad Prism 9.3.1[®] software (GraphPad Software, Inc., CA, USA).

RESULTADOS

GRUPO TOTAL

Foram analisados no total 118 pacientes, sendo 67 (56,7%) do sexo feminino. A idade média foi de $44,7 \pm 13$ anos. Conforme descrito na Tabela 1, houve queda do PTH, cálcio total e ionizado, acompanhada

TABELA 1 DADOS LABORATORIAIS DO GRUPO TOTAL

Grupo total	Pré-PTX	Pós-PTX	p
Cálcio total (mg/dL)	10,0 (9,3; 10,8)	8,8 (8,2; 9,6)	<0,0001
Cálcio iônico (mg/dL)	5,3 (4,9; 5,7)	4,6 (4,2; 5,1)	<0,0001
Fósforo (mg/dL)	4,6 (2,9; 6,1)	4,0 (3,1; 5,5)	0,1454
PTH (pg/mL)	1455 (493; 2081)	95 (51; 217)	<0,0001
Vitamina D (ng/mL)	27,0 (18,8; 32,4)	32,2 (26,4; 44,0)	<0,0001
Leucócitos (cél./mm³)	5900 (5000; 7900)	6400 (5175; 8125)	0,0358
Linfócito (cél./mm³)	1235 (1010; 1783)	1460 (1045; 1910)	0,0033
Neutrófilos (cél./mm³)	3920 (2945; 4963)	4185 (3150; 5465)	0,1028
Plaquetas (10³ células/mm³)	190,0 (149,8; 243,3)	195,5 (172,8; 236)	0,0978
Relação N/L	2,88 (1,97; 3,97)	2,85 (2,12; 3,80)	0,3052
Relação P/L	143 (105; 194,7)	132,9 (102,4; 180,5)	0,0233

de elevação da concentração de 25-vitamina D. Não houve variação do fósforo sérico. Na análise de leucograma, houve aumento de leucócitos e linfócitos. A relação N/L não sofreu alteração significativa, mas observamos queda na relação P/L.

GRUPO HD

No grupo HD, foram analisados 81 pacientes, sendo 48 (59,2%) do sexo feminino. A idade média foi de $42,5 \pm 13,6$ anos. Conforme apresentado na Tabela 2, houve queda de cálcio total, cálcio iônico, fósforo e PTH; houve também elevação de 25-vitamina D. Na análise do leucograma, observou-se uma tendência a aumento nos leucócitos totais, mas não houve diferença significativa no total de linfócitos, neutrófilos e plaquetas. Não se observou alteração significativa das relações N/L e P/L (Figura 1).

GRUPO TX

No grupo TX, foram analisados 37 pacientes, sendo 19 (51,3%) do sexo feminino. A idade média foi de $49,7 \pm 9,8$ anos. O intervalo médio entre o transplante renal e a PTX foi de 21 meses. Conforme descrito na Tabela 2, observou-se redução dos níveis séricos de PTH, cálcio total e cálcio iônico. Houve elevação dos níveis séricos de fósforo e 25-vitamina D. A taxa de filtração glomerular e a creatinina sérica não sofreram alteração significativa. Houve queda nas relações N/L e P/L

(Figura 1). Tal resultado está associado a um aumento na contagem de linfócitos, sem alteração significativa do número de leucócitos, neutrófilos e plaquetas.

DISCUSSÃO

O HPTS é um dos fatores contribuintes para o estado inflamatório e disfunção imune celular observados em pacientes com DRC. O PTH é considerado uma toxina urêmica, com conhecidos efeitos, diretos e indiretos, sobre a inflamação, a função hematopoiética e a resposta imune adaptativa, tanto de linfócitos quanto de polimorfonucleares⁹. A PTX, como opção de tratamento para os casos refratários de HPTS, tem efeito sobre esse estado inflamatório, reduzindo diretamente os efeitos imunomoduladores do PTH.

No grupo HD, a PTX foi associada a redução significativa do PTH, cálcio e fósforo, além de aumento de vitamina D, conforme esperado, indicando sua eficácia como tratamento do HPTS. Porém, a análise dos resultados demonstrou que não houve alteração significativa das relações N/L e P/L nesse grupo. Tal resultado pode estar relacionado à persistência do estado inflamatório, de origem multifatorial, em pacientes com DRC. A uremia, por exemplo, interfere por meio de diversos mecanismos na resposta celular imune, tanto inata quanto adaptativa¹⁰.

O acúmulo de toxinas urêmicas está relacionado a um comprometimento da função e proliferação de

TABELA 2 DADOS LABORATORIAIS DOS GRUPOS HD E TX

	Grupo HD			Grupo TX		
	Pré-PTX	Pós-PTX	Valor p	Pré-PTX	Pós-PTX	Valor p
Creatinina (mg/dL)	-	-	-	1,43 (1,11; 1,91)	1,46 (1,13; 1,70)	0,1801
TFG (mL/min/1,73 m²)	-	-	-	49 (36; 59)	50 (32; 61)	0,6101
Cálcio total (mg/dL)	9,6 (9,1; 10,4)	8,5 (7,6; 9,3)	<0,0001	10,5 (10,0; 9,4)	9,4 (9,0; 9,7)	<0,0001
Cálcio iônico (mg/dL)	5,0 (4,7; 5,4)	4,4 (4,1; 4,7)	<0,0001	5,7 (5,5; 6,2)	5,0 (4,9; 5,4)	<0,0001
Fósforo (mg/dL)	5,3 (4,5; 6,7)	4,8 (3,6; 5,9)	0,0002	2,5 (1,9; 2,9)	3,3 (2,7; 3,9)	<0,0001
PTH (pg/mL)	1695 (1417; 2509)	116 (43,5; 260)	<0,0001	294 (182; 536)	88 (57; 141)	<0,0001
Vitamina D (ng/mL)	29,0 (20,5; 35,05)	36,9 (28,4; 48,2)	<0,0001	22,6 (17,3; 28,7)	26,9 (25,1; 34,8)	0,0014
Leucócitos (cél./mm³)	5900 (5000; 8000)	6400 (4850; 8200)	0,069	5800 (4950; 7900)	6600 (5300; 8000)	0,2564
Linfócito (cél./mm³)	1370 (1060; 1950)	1500 (1150; 1855)	0,3137	1140 (795; 1645)	1280 (970; 1970)	<0,0001
Neutrófilos (cél./mm³)	3900 (2940; 4765)	4170 (2895; 5545)	0,1116	3940 (3015; 5605)	4210 (3365; 5285)	0,6146
Plaquetas (10³ células/mm³)	198 (156; 248)	204 (175; 243,5)	0,202	174 (142; 201,5)	184 (158; 211,5)	0,2301
Relação N/L	2,7 (1,92; 3,61)	2,63 (2,12; 3,64)	0,4668	3,58 (2,09; 6,24)	2,97 (2,10; 4,36)	0,0123
Relação P/L	136,6 (101,8; 185,6)	131,7 (103,9; 177,4)	0,653	144,9 (110,7; 281,1)	138,6 (96,61; 193,2)	0,0011

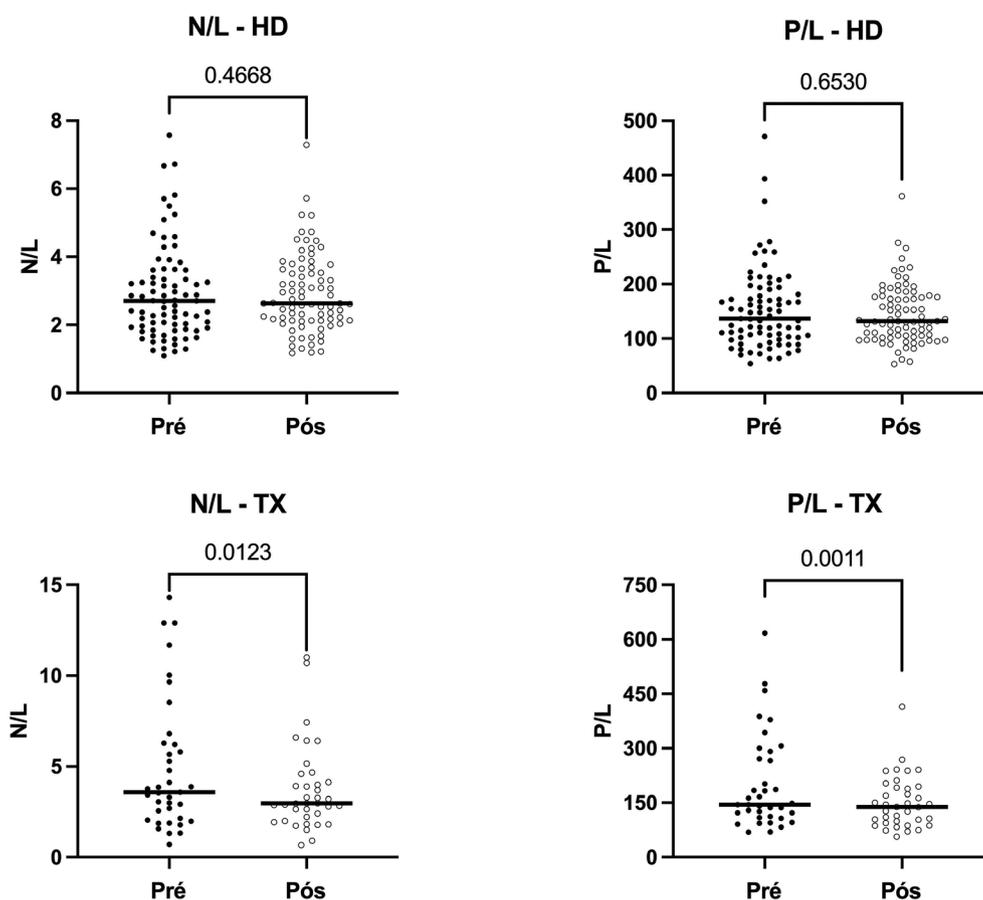


Figura 1. Relações N/L e P/L pré e pós-PTX - Grupos TX e HD.

linfócitos, que apresentam aumento de sua atividade apoptótica. Além disso, a exposição à uremia induz um processo de imunossenescência, similar ao que ocorre com o envelhecimento, com redução da atividade linfoproliferativa no timo¹¹. A população de neutrófilos, por sua vez, aumenta à medida que a TFG cai. Observa-se, em pacientes em HD, aumento de espécies reativas de oxigênio, mieloperoxidase, e atividade de *priming*, demonstrando um estado de ativação inflamatória crônica¹². O conjunto desses fenômenos possivelmente contribui para a ausência de efeito significativo da PTX sobre as relações N/L e P/L nessa população, exposta cronicamente aos efeitos da uremia.

No grupo TX, observou-se também efeito significativo da PTX sobre o PTH, cálcio, fósforo e vitamina D. Por sua vez, houve redução das relações N/L e P/L, às custas de um aumento na população de linfócitos. Um fator que possivelmente contribui para a resposta linfocitária efetiva observada nesse grupo, em comparação ao grupo HD, é o impacto do transplante renal no estado inflamatório sistêmico em longo prazo. Além da esperada redução do acúmulo

de toxinas urêmicas, o transplante renal promove queda de marcadores inflamatórios humorais e de estresse oxidativo, como interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa e proteína C reativa¹³. Contudo, é preciso considerar as terapias imunossupressoras dos pacientes transplantados como fatores de confusão. Todas as drogas atualmente usadas para a terapia de manutenção no transplante renal apresentam efeitos diretos ou indiretos sobre a proliferação linfocitária, de modo que não se pode afastar potenciais interferências dessas terapias e eventuais modificações de dose ou esquema terapêutico durante o período analisado¹⁴.

Portanto, diante dos nossos resultados, não houve alteração das relações N/L e P/L na população com HPTS no grupo HD após a PTX. Já no grupo TX, houve redução significativa de ambas as relações, possivelmente decorrentes de ajustes na terapia imunossupressora de manutenção.

Os resultados deste estudo diferem dos obtidos por Yang et al.¹⁵, que observaram redução significativa tanto da relação N/L quanto da P/L em pacientes com HPTS em diálise submetidos à PTX. No entanto, devemos

considerar que a população avaliada no estudo citado apresentava concentrações de PTH menores do que a nossa (1307 pg/mL) e foram avaliados por um período mais prolongado (27 meses). Outras diferenças entre as populações estudadas, de difícil mensuração, também podem ter influenciado os resultados, tais como qualidade da hemodiálise, infecções e manejo clínico da DRC e comorbidades.

Este estudo apresenta diversas limitações. A grande variação no tempo decorrido entre a PTX e os exames pós-operatórios impede que excluamos variações nos parâmetros observados pelo tempo decorrido após a PTX. Além disso, não podemos afastar a interferência de intercorrências clínicas de diversas naturezas nos resultados observados, como infecções ou descompensações de doenças de base. Cabe também repetir a supracitada influência dos esquemas imunossupressores usados pela população transplantada. São necessários mais estudos, preferencialmente prospectivos e controlados, para aprofundar o entendimento sobre o tema. Também é necessário expandir o estudo de marcadores inflamatórios alternativos às relações N/L e P/L, tais como proteína C reativa (PCR) e citocinas inflamatórias, como IL-6.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AKT concepção, tabulação dos dados, análise e interpretação dos resultados, elaboração do manuscrito. EJD auxílio na obtenção de dados, interpretação dos resultados. SFC, WD, LMR e RME interpretação dos resultados. RMAM concepção, análise e interpretação dos resultados, supervisão acadêmica e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1155–62. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13281211>. PubMed PMID: 22554719.
- Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(Suppl 4):S3–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.029>. PubMed PMID: 19285609.
- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):218–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>. PubMed PMID: 23602134.
- Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology.* 2013;64(6):456–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0003319712455216>. PubMed PMID: 22904109.
- Ouellet G, Malhotra R, Penne EL, Usvyat L, Levin NW, Kotanko P. Neutrophil-lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2016;85(4):191–8. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CN108745>. PubMed PMID: 26951970.
- Lee TW, Bae W, Choi J, Bae E, Jang HN, Chang SH, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio may indicate when to start hemodialysis. *Ren Fail.* 2022;44(1):1401–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2022.2110894>. PubMed PMID: 35969022.
- Tonyali S, Ceylan C, Yahsi S, Karakan MS. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail.* 2018;40(1):209–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2018.1455590>. PubMed PMID: 29616601.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. PubMed PMID: 19414839.
- Griveas I, Visvardis G, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, et al. Cellular immunity and levels of parathyroid hormone in uremic patients receiving hemodialysis. *Ren Fail.* 2005;27(3):275–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1081/JDI-56616>. PubMed PMID: 15957542.
- Azevedo ML, Bonan NB, Dias G, Brehm F, Steiner TM, Souza WM, et al. p-Cresyl sulfate affects the oxidative burst, phagocytosis process, and antigen presentation of monocyte-derived macrophages. *Toxicol Lett.* 2016;263:1–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.10.006>. PubMed PMID: 27760375.
- Crépin T, Legendre M, Carron C, Vachey C, Courivaud C, Rebibou JM, et al. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):624–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy276>. PubMed PMID: 30202981.
- Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezar J, Shapiro G, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2431–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004110929>. PubMed PMID: 15987755.
- Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation.* 2005;79(8):914–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000157773.96534.29>. PubMed PMID: 15849543.
- Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, Stevens KI. Immunosuppression therapy in kidney transplantation. *Urol Clin North Am.* 2022;49(2):345–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2021.12.010>. PubMed PMID: 35428439.
- Yang PS, Liu CL, Liu TP, Chen HH, Wu CJ, Cheng SP. Parathyroidectomy decreases neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *J Surg Res.* 2018;224:169–75. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.12.016>. PubMed PMID: 29506836.