UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto n°17.228 de 25/11/2016
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2021

A NEUTRÓFILO/LINFÓCITO (NRL) COMO PREDITOR DE PARTO PREMATURO: UMA METANÁLISE.

Tyson Andrade Miranda[1]; Monique Tonani Novaes[2]; Jean Carlos Zambrano Contreras[3] ; José de Bessa Júnior [4]

1. Pesquisador Voluntário, Graduando em Nome do Curso, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: tamandrade13@gmail.com
2. Participante do Grupo de Pesquisa em Urologia - UROS, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: moniquetonani@yahoo.com.br
3. Participante do Grupo de Pesquisa em Urologia - UROS, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: jeancarlos@gmail.com
4. Orientador, Departamento de nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: bessa@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: Razão NLR, Prematuridade, Metanlise.

INTRODUÇÃO

Parto prematuro é definido como parto que ocorre antes das 37 semanas de gestação e representa a principal causa de morbimortalidade perinatal e de longo prazo (KIM et al., 2011). Sua incidência está entre 8 e 12%, e apesar dos esforços no sentido da prevenção e tratamento, sua ocorrência tem aumentado nos últimos tempos (KIM et al., 2011). O Congresso Americano de Genecologia e Obstetrícia recomenta o teste da fibronectina fetal e medição ultrassonográfica do comprimento do colo uterino como meios para previsão do perto prematuro (OLIVEIRA1. T. A, 2 et al., 2000), entretanto a literatura é escassa em termos de marcadores alternativos de parto prematuro.

A razão Neutrófilo-linfócito (NLR) tem ganhado notoriedade como marcador inflamatório envolvido na fisiopatologia de diversa doenças e condições associadas. Em conjunto com outros marcadores inflamatórios como a razão Monócito/HDL-c (MHR), a NLR está envolvida na fisiopatologia da formação de placas ateroscleróticas e tem correlação significativa com ponte miocárdica, além de estar associada ao aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular (ENHOS et al., 2019; SANTOS; FERNANDO; IZIDORO, 2018).

A razão NLR está relacionado a distúrbios dislipidêmicos marcados pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-c e tem forte correlação com a síndrome metabólica (SURENDAR et al., 2016). Estudos indicam que pacientes com níveis maiores da NLR tem maior taxa de mortalidade geral de médio e longo prazo por embolia pulmonar (EDIZIONI; MEDICA, 2018), e fora do campo cardiovascular, está associada também à esquizofrenia, perda auditiva e à gravidez de risco (CHEN et al., 2018; KANG et al., 2020; KARAGEORGIOU; MILAS; MICHOPOULOS, 2018). Recentemente, marcadores inflamatórios derivados dos subtipos de leucócitos como razão NLR estão cada vez mais presentes na rotina clínica.

Alguns estudos indicam correlação da razão NRL com comprimento do colo uterino e avaliam sua utilidade no prognóstico e predição do trabalho de parto prematuro espontâneo (DAGLAR et al., 2016) . Por sua relevância clínica, suposta relação com parto

prematuro, o fácil acesso por meio do hemograma e baixo custo se faz necessário o estudo do seu uso e aplicabilidade na predição de partos prematuros.

METODOLOGIA:

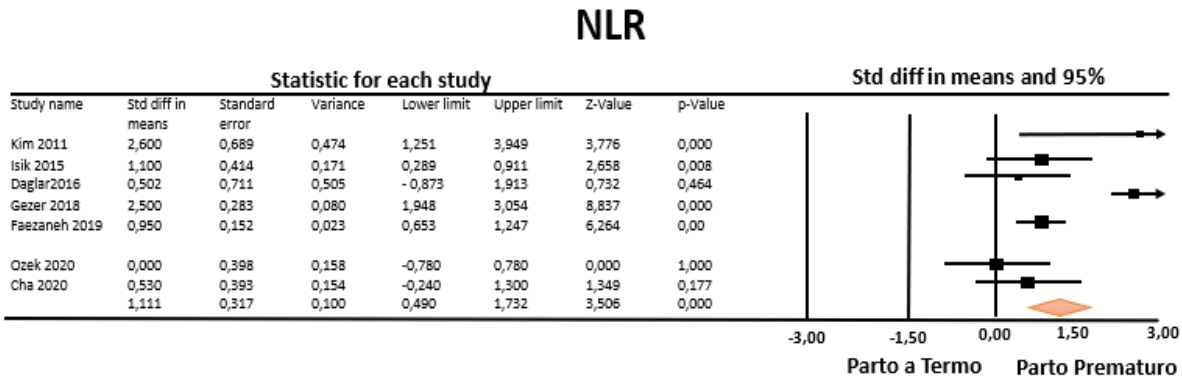
Conduzimos uma revisão sistemática seguida de metanálise diagnóstica sobre dados extraídos nas bases de dados: Pubmed, Scopus, Web of Science, EMBASE e Google Scholar. A seleção dos artigos seguiu a estratégia baseada nos critérios da "Preferred Reportig Items for Systematic Reviewsand Meta-analyses" (www.prismastatement.org). A pesquisa dos artigos foi feita a partir dos descritores: "neutrophil-to-lymphocyte", "NRL", "preterm birth", "preterm premature" e "preterm delivery" dos artigos publicados em língua inglesa nos últimos 15 anos. Adicionalmente, eventuais referências citadas nos artigos selecionados foram acessadas na busca de outros artigos significantes. A qualidade das evidencias científicas dos estudos selecionados foi avaliada através da *Newcastle - ottawa Scale (NOS)*.

Na metanálise foi utilizado o Meta-Disc®, programa estatístico construído especificamente para metanálise de testes diagnósticos. Como indicadores de acurácia foram calculados Índices de Probabilidades (Likelihood Ratios), Sensibilidade, Especificidade, Acurácia, "OddsRatio Diagnóstica" e curvas ROC. Estudos, com 1338 pacientes, foram selecionados. Como critérios de inclusão definimos: Razão neutrófilo-linfócito; NLR, Parto prematuro e parto a termo; os critérios de exclusão: parto prematuro com peculiaridades como parto prematuro com ruptura de membranas (PPROM).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram selecionados 7 estudos, entre coortes e estudos de caso controle, para análise estatística, totalizando uma amostra de 1.338 participantes, distribuídas em 2 grupos, o de partos prematuros (PP), com um total de 705 participantes e o de partos a termo (PT), com 633. A idade média das pacientes do grupo PP foi 30,65 (± 5) anos e a Razão neutrófilo- linfócito (NLR) mediana foi 5,43 (± 3,09). A idade média do grupo PT foi de 30,4 (± 3,1) anos e a NRL mediana de 4,45 (± 1,95).

Daglar et al., 2016 (p=0.464), Isik et al., 2015 (p=0.08); Cha, Jong, Mi, Gun, 2014 (P=0.177) em seus estudos não demonstram uma correlação estatisticamente significativa entre a NLR e Prematuridade, já Farzaneh et al., 2019 (p< 0,001); Gezer et al., 2018 (P=0.005); Kim et al., 2011 (p<0,001) observam uma significativa correlação positiva entre o parto prematuro e NLR, como mostra no forest plot, figura 1. No nosso estudo, conduzido partir da análise dos resultados dos referidos autores, considerando o peso estatístico das amostra, notou-se uma correlação estatisticamente significativa entre a NLR e prematuridade (IC 95% 0,490 - 1,732, p <0,001), com maiores valores de NLR no grupo PP, e uma diferença média entre as razões em torno de 1,111 entre grupo PP e o PT.



Study name	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Kim 2011	2,600	0,689	0,474	1,251	3,949	3,776	0,000
Isik 2015	1,100	0,414	0,171	0,289	0,911	2,658	0,008
Daglar2016	0,502	0,711	0,505	- 0,873	1,913	0,732	0,464
Gezer 2018	2,500	0,283	0,080	1,948	3,054	8,837	0,000
Faezaneh 2019	0,950	0,152	0,023	0,653	1,247	6,264	0,00
Ozek 2020	0,000	0,398	0,158	-0,780	0,780	0,000	1,000
Cha 2020	0,530	0,393	0,154	-0,240	1,300	1,349	0,177
	1,111	0,317	0,100	0,490	1,732	3,506	0,000

Figura 1: Forest Plot. Correlação da NLR com prematuridade.

Ainda há poucos estudos primários sobre a avaliação dessa correlação e aplicando-se a *Newcastle - ottawa Scale (NOS)*, percebe-se uma importante diferença na qualidade das evidencias dos estudos, no quesito seleção, comparabilidade e exposição /resultados entre as coortes e os estudos caso-controle contemplados, o que demonstra a necessidade de mais estudos primários conduzidos com rigor metodológico e homogeneidade clinica sobre o tema. Apesar de existir estudo sobre a NLR em subgrupos populacionais em nosso meio, como NOVAES, 2019, que aponta uma NLR de 4,00 com limite superior da normalidade, ainda não existe consenso sobre uma NLR normal nas diferentes populações, havendo uma certa escacasse de evidencias de um ponto de corte da NLR, o que acaba dificultando uma avaliação como essa.

Percebe-se um certo antagonismo no que se refere a um consenso sobre correlação entre a prematuridade e a NLR. Isso pode ser resultado de algumas limitações como possíveis problemas sistemáticos de condução dos estudos e o impacto de confundidores nos resultados, afetando sua qualidade, e consequentemente a relevância das metanálise conduzidas a partir deles (AKKAR et al., 2016; GEZER et al., 2018). Outro fator importante é heterogeneidade clínica, que resulta na dificuldade de se combinar estudos com diferenças nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos, dificultando um consenso sobre a correlação entre a NLR e prematuridade (BRASIL, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A pesar das diferenças de resultados na literatura, pacientes que tiveram de parto prematuro têm valores NLR maiores que as pacientes com partos a termo, o que mostra a importância e relevância de marcadores inflamatórios como NLR no acompanhamento pré-natal, como ferramenta a mais na prevenção de parto prematuro, especialmente por ser um marcador de baixo custo e fácil acesso. Entretanto mais estudos são necessários para o fornecimento de evidencias sobre o valor de corte do NLR critico na predição do parto prematuro e outras complicações obstétricas.

REFERÊNCIAS

AKKAR, O. B. et al. Evaluation of maternal serum 25-hydroxyvitamin D, paraoxonase 1 levels, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in spontaneous preterm birth. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 1238–1243, 2016.

BRASIL. **Diretriz Metodológicas: elabração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clinicos randomizados.** [s.l: s.n.]. v. 7

CHA, JONG, MI, GUN, W. Association between gestational age at delivery and lymphocyte--monocyte ratio in the routine second trimester complet bood cell count. p. 1, 2014.

CHEN, L. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. v. 0, n. August, 2018.

DAGLAR, H. K. et al. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 5, p. 801–805, 2016.

EDIZIONI, C.; MEDICA, M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and

meta-analysis. n. February, p. 4–11, 2018.

ENHOS, A. et al. Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 1, p. 12–17, 2019.

FARZANEH, F.; GHOBADI, S.; ABSALAN, A. The accuracy of selected hematology and inflammatory indices for predicting preterm labor; a cross-sectional study. **Immunopathologia Persa**, v. 5, n. 1, p. e05–e05, 2019.

GEZER, C. et al. Identification of preterm birth in women with threatened preterm labour between 34 and 37 weeks of gestation. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 38, n. 5, p. 652–657, 2018.
ISIK, H. et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 35, n. 7, p. 676–680, 2015.

KANG, Q. et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia : A meta - analysis including 3982 patients. **Pregnancy Hypertension**, v. 20, n. July 2019, p. 111–118, 2020.

KARAGEORGIOU, V.; MILAS, G. P.; MICHOPOULOS, I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 2, n. xxxx, 2018.

KIM, M. A. et al. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, n. 7, p. 773–780, 2011.

NOVAES, M. T. *et al.* Relação Neutrófilo Linfócito (RNL) com preditor de deficiência de testosterona. **In Braz J Urol.2019** (supl. 1): 45:38-39, 2019.

OZEL, A. et al. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, n. 2, p. 195–199, 2020.

SANTOS, H. O.; FERNANDO, L.; IZIDORO, M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Disease Risk Assessment. v. 31, n. 5, p. 532–537, 2018.
SURENDAR, J. et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 8, p. 1525–1529, 2016.

OLIVEIRA. T. A, C. M. P. DE C. et al. Avaliação do Risco de Parto Prematuro : Teste da Fibronectina Fetal e Medida do Colo Uterino Pacientes e Métodos. v. 22, n. 10, p. 633–639, 2000.