

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

Carla Luara Lima Padilha¹, Maicon Machado Sulzbacher²

Pauline Brendler Goettems Fiorin³, Mirna Stela Ludwig⁴

Matias Nunes Frizzo⁵

Destaques:

(1) Biomarcadores inflamatórios predizem diminuição da filtração glomerular. (2) Razão entre neutrófilos e linfócitos, inflamação e desenvolvimento de lesão renal. (3) Razão entre plaquetas e linfócitos indicam gravidade de nefropatia diabética.

PRE-PROOF

(as accepted)

Esta é uma versão preliminar e não editada de um manuscrito que foi aceito para publicação na Revista Contexto & Saúde. Como um serviço aos nossos leitores, estamos disponibilizando esta versão inicial do manuscrito, conforme aceita. O artigo ainda passará por revisão, formatação e aprovação pelos autores antes de ser publicado em sua forma final.

<http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2025.50.12283>

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Ijuí/RS, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0004-1318-2058>

² Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria/RS, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-9375-0745>

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-4418-568X>

⁴ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0300-1511>

⁵ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5578-4656>

RELAÇÃO NEÚTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

Como citar:

Padilha CLL, Sulzbacher MM, Fiorin PBG, Ludwig MS, Frizzo MN. Relação neutrófilo/linfócito e plaqueta/linfócito como biomarcadores preditivos para diminuição da taxa filtração glomerular em pacientes diabéticos mellitus tipo 2. Rev. Contexto & Saúde. 2025;25(50):e12283

RESUMO

O Diabetes Mellitus é considerado um dos grandes problemas de saúde pública do século XXI, sendo que é um dos mais importantes fatores de risco para doença renal crônica. As relações neutrófilo/linfócito e a plaqueta/linfócito são biomarcadores associados a inflamações sistêmicas, avaliadas através do hemograma que tem sido associadas como biomarcadores para outras doenças inflamatórias, apresentando resultados promissores. Neste sentido, a nefropatia diabética está associada há uma inflamação crônica de baixo grau. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre os parâmetros leucocitários com biomarcadores de função renal em pacientes com DM2. Para a realização do estudo, 33 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 do sexo masculino, com média de 65 anos de idade, passaram por avaliação clínico laboratorial para avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos. Foi realizada a análise estatística descritiva com o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e teste *Pearson* (dados paramétricos) ou teste de *Spearman* (dados não paramétricos), sendo considerado significativa quando $P \leq 0,05$. As relações neutrófilo/linfócito e plaqueta/linfócito estão correlacionadas inversamente com a diminuição da filtração glomerular, assim como se relacionam positivamente com o aumento nas concentrações de ureia e creatinina. A utilização da RNL e RPL mostraram-se como biomarcadores preditivos na diminuição da taxa de filtração glomerular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo uma ferramenta de baixo custo na atenção ao paciente.

Palavras chave: Nefropatia Diabética, Filtração Glomerular, Biomarcadores, Parâmetros Hematológicos.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma condição clínica que se caracteriza por uma falência parcial ou total da produção de insulina no pâncreas, ou decorre de resistência a ação da insulina, levando a hiperglicemia crônica, a qual está associada as complicações

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

desenvolvidas na doença, como a lesão renal, e o consequente prejuízo nas funções do respectivo órgão¹. Nesse contexto, a Nefropatia Diabética (ND), é a complicação crônica mais comum relacionada ao DM2, que acomete cerca de 40% dos pacientes, sendo que em aproximadamente 1/5 observa-se diminuição da eficiência das unidades funcionais do rim (néfrons) a partir da redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)^{2,3}.

O DM2 é a principal causa de evolução para o estágio de doença renal terminal⁴ e ainda o desenvolvimento desta lesão crônica está associada a um risco de evolução para o óbito 100 vezes maior comparado à população não diabética, e de 50 vezes se comparado a pacientes diabéticos sem nefropatia⁵. Se estima que em 2040 o número de pessoas diabéticas será superior a 642 milhões no mundo⁶. Além disso, a expectativa de vida de indivíduos com diabetes é reduzida entre 5 a 10 anos⁶. Segundo Batista et al., 68% dos pacientes com diabetes e/ou hipertensos apresentam uma perda importante de função renal ($TFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$)⁷, sendo a principal causa da doença renal crônica (DRC) atualmente⁸. O desenvolvimento da ND representa a maior causa de morbidade e mortalidade no DM2⁸.

A DRC é definida como a presença de lesão renal ou de redução da TFG e pode ser estimada com o cálculo da equação de Cockcroft-Gault a partir do valor de creatinina sérica e equações⁹. Na fisiopatologia da DRC o processo inflamatório possui papel primordial, sendo observado modificações em diferentes células sanguíneas. Os neutrófilos se aderem às células endoteliais e migram ao interstício, resultando em mudanças na permeabilidade vascular e endotelial, e na integridade das células tubulares renais, na medida em que os neutrófilos também liberam proteases e citocinas, exacerbando a resposta inflamatória. Ainda, a obstrução capilar pode ocorrer pelo acúmulo de neutrófilos, juntamente com plaquetas, acarretando a prejuízos na estrutura e funcionalidade do tecido renal¹⁰. Em vista do papel destas células da resposta inflamatória e hemodinâmica, os biomarcadores Relação Neutrófilo/Linfócito (RNL) e Relação Plaqueta/Linfócito (RPL), os quais avaliam agravos imuno-inflamatórios, apresentam potencial para detectar agravos de lesões teciduais, inclusive renais¹¹.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre os biomarcadores RNL e RPL com os parâmetros hematológicos e bioquímicos avaliados como biomarcadores de função renal em pacientes com DM2.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracterizou-se como um estudo transversal, no qual foram avaliados os parâmetros bioquímicos e hematológicos em pacientes com DM2. A população foi constituída por pacientes em acompanhamento nos programas de pacientes diabéticos atendidos pelas equipes das Estratégias da Saúde da Família (ESFs) do município de Santo Ângelo-RS (dados disponibilizados dos medicamentos estão na tabela suplementar 1). A participação do estudo foi voluntária e todos os participantes do mesmo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos na pesquisa homens que estavam em acompanhamento médico através dos grupos de pacientes diabéticos das ESFs, do município de Santo Ângelo-RS.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os pacientes que não desejaram participar do estudo, ou que aceitaram participar do estudo, mas que deixaram de realizar a avaliação laboratorial. Também, foram excluídos os pacientes que possuíam alguma doença autoimune, infecção aguda e câncer com diagnóstico anterior ao início do estudo.

Procedimentos

Inicialmente foram realizados os contatos com as Secretarias de Saúde e Unidades Básicas de Saúde (UBSs) do município de Santo Ângelo para apresentação do projeto, e após a aprovação da pesquisa foi encaminhado ao CEP da UNIJUÍ para aprovação ética. Antes de qualquer procedimento junto aos pacientes, estes receberam todas as informações sobre a pesquisa e os que desejaram participar assinaram o TCLE. Os pesquisadores se dirigiram às UBSs do município e apresentaram o projeto de pesquisa aos pacientes de cada unidade na reunião mensal dos grupos de diabéticos, na qual os mesmos recebem sua medicação e são avaliados pela equipe multiprofissional.

**RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2**

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa agendaram uma data para coleta de material biológico e para as avaliações antropométricas. Cabe salientar que todos os procedimentos foram realizados desde a coleta de dados e avaliações antropométricas em salas especiais contemplando os aspectos de biossegurança e individuais para preservar a privacidade de todo e qualquer participante. Na entrevista foram coletados dados pessoais como nome, telefone, endereço residencial, ocupação, data de nascimento, idade, gênero, médico responsável. Após esta etapa foram realizadas as verificações de pressão arterial, peso, altura e circunferência abdominal e do quadril.

Todos os procedimentos laboratoriais, desde a coleta até a emissão de laudos, foram realizados por profissionais, pesquisadores e bolsistas treinados na execução das atividades para não haver prejuízo ou desconforto a qualquer participante. Uma equipe de pesquisadores experientes realizou a coleta de sangue em datas agendadas com os participantes da pesquisa junto as UBSs. Em seguida, as amostras foram transportadas em acordo com todas as normas de biossegurança até o Laboratório, no qual foram processadas e triadas para separação das amostras para cada tipo de avaliação laboratorial.

Coleta de sangue para realização da avaliação laboratorial

A colheita foi realizada em pacientes que estavam em jejum de 10 horas através de uma punção venosa, no qual foram coletados 10,0mL de sangue venoso. O sangue foi processado a fim de se obter uma amostra de 4mL contendo sangue total com EDTA e uma amostra de 6,0mL de sangue coagulado para obtenção do soro, obtido através de centrifugação (15 minutos a 3.500 rpm).

Avaliação laboratorial

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais:

Hematologia:

- Hemograma completo (sangue total com EDTA) utilizando a automação ABX Micros 60, com posterior avaliação microscópica de esfregaço sanguíneo, corado em Giemsa May Grunwald.

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

A razão entre plaquetas e linfócitos (RPL) foi realizada a partir da divisão da contagem absoluta de plaquetas pela contagem absoluta de linfócitos (Plaquetas/Linfócitos), enquanto que a razão entre neutrófilos e linfócitos foi calculada pela divisão entre o número absoluto de neutrófilos pelo número absoluto de linfócitos (Neutrófilos/linfócitos) e a razão entre monócitos e linfócitos (RML) foi calculada pela divisão entre o número absoluto de monócitos pelo número absoluto de linfócitos (Monócitos/linfócitos).

Bioquímica:

- Glicemia de jejum (através do soro), creatinina e ureia através do teste cinético do teste colorimétrico realizados por automação - BS200 Mindray. Cálculo da taxa estimada da filtração glomerular através da equação de Cockcroft-Gault:

$$\text{Clearance Creat (mL/min)} = \frac{[140 - \text{Idade (anos)}] \times \text{Peso (kg)}}{\text{Creat Plasm (mg/dL)} \times 72}$$

Resultado multiplicado por 1.00 para homens.

Avaliação das medidas antropométricas

O peso foi mensurado em kg através de balança específica da unidade básica de saúde, estatura em cm (com fitamétrica/balança) e índice de massa corporal ($\text{IMC} = \text{peso}/\text{altura}^2$).

Análise estatística

A análise descritiva foi apresentada como média $\pm$ desvio padrão. Para variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para análise de associação entre variáveis (quantitativas e qualitativas) foi realizado o teste de Correlação de *Pearson* (dados paramétricos) ou teste de *Spearman* (dados não paramétricos). A diferença foi considerada quando obtida um nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Aspectos éticos

O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº. 466/2012. Foi submetido ao Comitê de Ética da UNIJUÍ sendo aprovado sob número 1.173.158.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 33 homens avaliados apresentavam uma idade média de 65,88 anos $\pm$ 12,07, em que 11 (33,33%) estão com ureia acima do valor de referência e 25 (75,75%) estão com a TFG abaixo do valor normal e a glicemia em jejum média foi de 135,60mg/dL $\pm$ 64,4, o qual é característico de uma população de pacientes com DM2. Em relação ao Índice de Massa Corpórea (IMC), 17 (51,51%) dos 33 pacientes estão enquadrados na faixa de obesidade classe I e 9 (27,27%) estão na faixa de sobrepeso.

**RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2**

Tabela 1: Parâmetros avaliados nos pacientes

Parâmetro	Resultados (média e desvio padrão)	Valores de Referência
Idade	65,88 ± 12,07	-
IMC	29,40 ± 4,69	18,5 a 24,9kg/m ²
Glicemia em jejum	137,75 ± 64,43	60 a 99mg/dL
Ureia	36,34 ± 14,32	16 a 40mg/dL
Creatinina	1,19 ± 0,28	0,7 a 1,3mg/dL
Taxa estimada de filtração glomerular	71,27 ± 23,03	90 a 120mL/min
RBC	4,87 ± 0,53	4,2 a 5,9 milhões/uL
HGB	14,60 ± 1,67	13 a 18g/dL
HTC	42,33 ± 7,14	38 a 52%
VCM	89,14 ± 5,88	80 a 100fL
RDW	14,31 ± 0,89	11 a 15%
HCM	29,65 ± 2,34	27 a 32pg
CHCM	33,27 ± 0,95	31 a 36%
WBC	7657,57 ± 1905,09	40000 a 10000/uL
Neutrófilos segmentados	4991,33 ± 1701,63	1600 a 8000/ uL
Neutrófilos bastonetes	144,81 ± 137,15	0 a 800/ uL
Eosinófilos	168,87 ± 94,86	0 a 500/ uL
Basófilos	0	0 a 200/ uL
Monócitos	337,36 ± 99,23	100 a 1000/ uL
Linfócitos	2027,57 ± 590,91	900 a 4000/ uL
RNL	2,89 ± 1,55	-
RML	0,17 ± 0,046	-
RPL	119,39 ± 40,87	-

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; RBC: contagem de hemácias; HGB: concentração de hemoglobina; HTC: hematócrito; VCM: volume corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; WBC: contagem global de leucócitos; RNL: razão entre neutrófilos e linfócitos; RPL: razão entre plaquetas e linfócitos; RML: razão entre monócitos e linfócitos.

Conforme a Tabela 1 acima, ureia e creatinina ainda estão dentro dos intervalos de referência, entretanto, a taxa estimada de filtração glomerular apresenta-se diminuída. A TFG estimada é considerada um marcador mais sensível do que creatinina e ureia, de forma que após sua redução iniciam-se as elevações nas concentrações de creatinina, uréia e ácido úrico.

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

O cálculo da TFG é recomendado para todos os pacientes sob o risco de desenvolver DRC. Todos os pacientes que se encontram no grupo de risco devem dosar a creatinina sérica e ter a sua TFG estimada. O clearance de creatinina é um dos marcadores mais usados na avaliação da função renal⁹.

O *Program for Detection and Management of Chronic Kidney Disease, Hypertension, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Developing Countries*, recomenda para diagnóstico precoce, que sejam colhidas amostras de sangue para determinação da concentração de creatinina, com o objetivo de calcular a filtração glomerular estimada, uma vez que o cálculo da taxa de filtração é uma medida sensível e de baixo custo para monitorar o desenvolvimento de complicações renais¹².

Conforme os valores de referência de IMC, os pacientes avaliados estão na faixa caracterizada de pré-obesidade, com sobrepeso (IMC 25-29,9kg/m²), conforme observamos o resultado na Tabela 1 acima. Além disso, a glicemia em jejum também está elevada nesses pacientes, o qual era esperado em função de serem pacientes com DM2, uma vez que a insulina que é produzida em pacientes com DM2 não é suficiente para controlar a produção de glicose pelo fígado ou promover capacitação de glicose pelo músculo esquelético¹³. Kiya et al. também observaram que nos seus resultados o aumento da glicemia, está relacionado com a elevação do valor do IMC que é um fato relacionado ao aumento da resistência insulínica (RI) e dislipidemia¹⁴. Dessa forma, o aumento da glicemia está relacionado com a elevação do valor IMC.

A obesidade provoca inflamação crônica de baixo grau, sendo que as adipocinas, advindas do tecido adiposo, têm sido relacionadas diretamente à resistência à ação da insulina e à base da síndrome metabólica (SM), sendo inclusive um fator para pior controle glicêmico e desenvolvimento de comorbidades como a hipertensão e nefropatias diabéticas¹⁵. Sendo assim, pacientes com DM2 estão em um estado de inflamação crônica de baixo grau que induz hipersecreção de fatores inflamatórios, como PCR, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e MCP-1, o que resulta em uma contagem de granulócitos neutrofílicos constantemente elevada¹⁶. Ainda a associação da atividade inflamatória e da SM com o déficit da função renal¹⁷. O que vai de encontro nosso estudo, em que a diminuição da filtração

**RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2**

glomerular está associada a quadros de sobrepeso e diabetes, demonstrado pelos parâmetros leucocitários.

Na Figura 1 constam os resultados das correlações entre os marcadores de função renal com os parâmetros leucocitários, sendo que a RNL está correlacionada negativamente com a diminuição da filtração glomerular estimada, o que está associado com o aumento da creatinina sérica (Figura 1A,C). Nesse sentido, a RNL foi um biomarcador promissor, uma vez que detectou sensivelmente a redução da filtração glomerular antes mesmo dos valores de creatinina e ureia elevarem-se (Tabela 1).

Da mesma forma, a RPL está correlacionada negativamente com a diminuição da filtração glomerular estimada (Figura 1B), o que leva ao aumento da ureia sérica, que está correlacionada positivamente com a RPL (Figura 1D). Nesse sentido, a RPL também se mostrou um biomarcador promissor, já que detectou sensivelmente a redução da filtração glomerular.

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

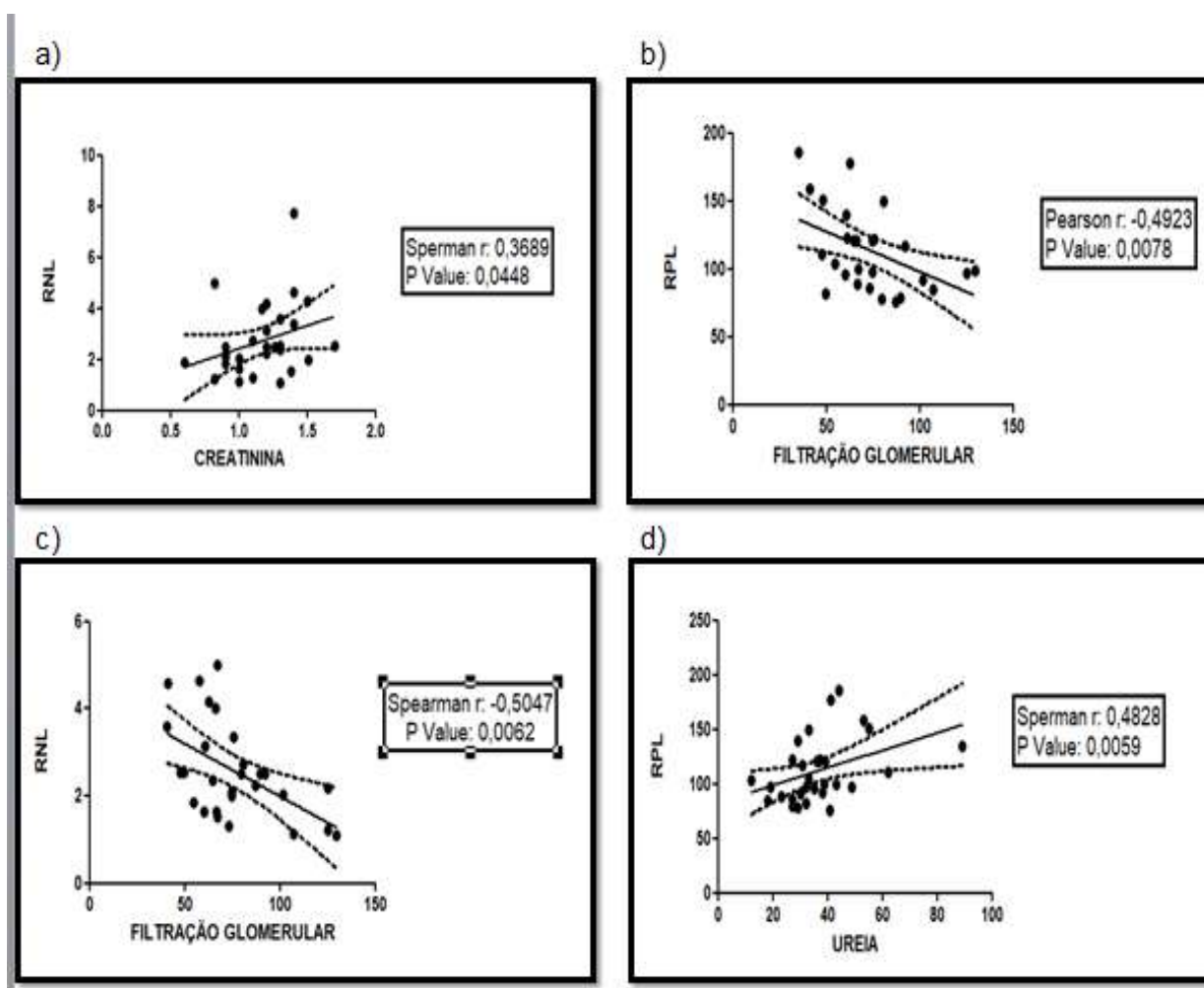


Figura 1: Correlações dos parâmetros hematológicos com a função renal.

Legenda: a) Correlação de *Spearman* entre creatinina e razão entre neutrófilos e linfócitos (RNL); b) Correlação de *Pearson* entre a taxa estimada da filtração glomerular e razão entre plaquetas e linfócitos (RPL); c) Correlação de *Spearman* entre filtração glomerular e RNL; d) Correlação de ureia com RPL.

A RNL é considerada um novo marcador de inflamação crônica, pois representa dois marcadores: neutrófilos, que representam o mediador inespecífico ativo que inicia a primeira linha de defesa e linfócitos, representando o componente regulador ou protetor da inflamação¹⁸. Experimentos recentes demonstraram ação direta dos linfócitos T no desenvolvimento precoce da lesão renal aguda (LRA), assim como o provável papel modulatório dos linfócitos B na fase de extensão da lesão renal¹⁹.

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

O quadro imunoinflamatório associado ao desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética (ND) pode ser avaliado pela RNL, de forma que tal biomarcador pode ser útil na avaliação do prognóstico desses pacientes²⁰. Estudos anteriores já demonstraram que a RNL e RPL associam-se positivamente com desenvolvimento de doença renal em pacientes diabéticos, apontando a RNL como importante fator para predição de ND e complicações vasculares^{21,22,23}. Além disso, a RNL pode estar relacionada à presença de ND e tem sido correlacionada como um indicador de estágio final da DRC²⁴.

Conforme Huang et al., o aumento da RNL foi significativamente associado a ND, e altos valores de RNL podem ser um marcador preditivo confiável de ND em estágio inicial, que é o que se observa no presente trabalho, correlação do aumento da RNL com a diminuição da TFG e aumento da creatinina¹⁸. O que também vai de encontro com outro trabalho em que foi analisado que a RNL pode ser considerada um preditor e um marcador prognóstico de risco de ND²¹, uma vez que o biomarcador está associado com com a inflamação crônica e também complicações vasculares²².

A RPL é um marcador inflamatório emergente que, em combinação com a RNL e outros índices hematológicos, pode ajudar no diagnóstico e avaliação da atividade e gravidade de várias doenças, entre elas a ND. Desse modo, a utilização da RNL e RPL como possíveis biomarcadores inflamatórios são úteis para prever a progressão do DM2 e da ND, auxiliando na avaliação prognóstica e tomada de decisões em relação às condutas clínicas²⁵.

A RPL é introduzida como novo biomarcador de resposta inflamatória sistêmica, além de atuar como preditor de complicações microvasculares no DM2, como ND²⁶. Além disso, a RPL também oferece informação sobre as vias de agregação e de inflamação, sendo valiosa na predição da carga inflamatória²⁷, sendo um biomarcador inflamatório usado como fator prognóstico em várias doenças^{28,29,30}.

Há evidências de que as plaquetas são mediadores fundamentais na iniciação e manutenção de um meio pró-inflamatório crônico, desencadeado pelas interações diretas com células endoteliais e inflamatórias³¹. A correlação positiva entre o RPL e a contagem leucocitária evidencia que esse marcador de inflamação eleva-se gradualmente, e está relacionado com o aumento de leucócitos na circulação decorrente de neutrofilia o que

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

demonstra mais uma vez, a inflamação crônica de baixo grau decorrente do DM2 nos pacientes³².

Uma elevação na RPL também se associa com um pior prognóstico em várias doenças, como câncer e Doença Arterial Coronariana (DAC)^{33,34}. Sunbul, Gerin, Durmus descobriram que a RPL é um preditor significativo do status de não aderente em pacientes com hipertensão³⁵. Ainda já foi demonstrado que pacientes mais idosos apresentaram valores médios de RPL maiores que pacientes mais novos³⁶. A RPL pode somar aos fatores de risco tradicionais e contribuir com informações sobre as vias de agregação plaquetária e inflamação em idosos. Além disso, de acordo com as recomendações europeias e japonesas, a RNL em pacientes com DRC melhora o diagnóstico e a terapêutica, reduzindo dessa forma a mortalidade³⁷. A investigação de biomarcadores inflamatórios é importante em doenças crônicas não transmissíveis como o diabetes, na medida que pode monitorar agravos relacionados com os mecanismos patológicos da doença³⁸. Existem poucos estudos no Brasil correlacionando RNL e RPL com estados hiperglicêmicos. Diante disso, nossos resultados são relevantes, visto que, no Brasil, a prevalência do DM2 é elevada e com alta demanda de recursos assistenciais e financeiros, sendo as razões RNL e RPL de baixo custo e fácil acesso e assim, possibilita-se utilizar recursos mais simples para o seu diagnóstico e acompanhamento³⁹.

De forma geral, a utilização da RNL e da RPL como possíveis parâmetros auxiliares no prognóstico do DM2, bem como no cenário da alteração renal, são alternativas simples, de rápida obtenção e baixo custo que podem ser úteis na atenção ao paciente, auxiliando na avaliação prognóstica e na tomada de decisões em relação à terapêutica escolhida em determinadas situações.

CONCLUSÃO

A RNL e RPL são novos parâmetros hematológicos de baixo custo utilizadas para avaliar quadros imuno-inflamatórios. Em nosso estudo evidenciamos que estes marcadores se correlacionam com a diminuição da TFG, marcador mais sensível para a doença renal, assim como, também se relacionam com o aumento nas concentrações de ureia e creatinina. Dessa forma, podem ser importantes biomarcadores preditivos para o desenvolvimento de complicações renais nos pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

- ¹Amorim RG. et al. Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019; 112(5):577–587.
- ²Dwyer JP. et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Medicine*. 2011;2(1):1–10.
- ³N, Eunsung Mouradian MM. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011; 305(24):2532–2539.
- ⁴Wu L. et al. Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2021;100(1):107-121.
- ⁵Faria JBL de. Atualização em fisiologia e fisiopatologia : Patogênese da nefropatia diabética. *J Bras Nefrol*. 2001;23(2):121-9
- ⁶Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: [s.n.].
- ⁷Batista LKC. et al. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. *J. bras. Nefrol*. 2005;XXVII(1):8–13.
- ⁸CHAO CT. et al. The risk trajectory of different cardiovascular morbidities associated with chronic kidney disease among patients with newly diagnosed diabetes mellitus: a propensity score-matched cohort analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):86
- ⁹Yang Y, Li N, CHEN M. Survival outcomes and adverse events in patients with chronic kidney disease after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of propensity score-matching studies. *Renal Failure*. 2021; 43(1):606–616.
- ¹⁰Xi C. et al. A Nomogram Model that Predicts the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol*. 2021:6672444 DOI: 10.1155/2021/6672444
- ¹¹Parlar H, Şaşkin H. Are pre and postoperative platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio associated with early postoperative aki following CABG? *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(3):233–241.
- ¹²Ene-Iordache B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *The Lancet Global Health*. 2016;4(5):e307–e319.
- ¹³Eckstein SS, WEIGERT C, LEHMANN R. Divergent Roles of IRS (Insulin Receptor Substrate) 1 and 2 in Liver and Skeletal Muscle. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;24(17): 1827-1852. DOI: 10.2174/0929867324666170426142826

- ¹⁴Kiya M. et al. Adipose Insulin Resistance and Decreased Adiponectin Are Correlated With Metabolic Abnormalities in Nonobese Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):e2228-e2238. DOI: 10.1210/clinem/dgab037.
- ¹⁵Hahn WS. et al. Proinflammatory cytokines differentially regulate adipocyte mitochondrial metabolism, oxidative stress, and dynamics. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(9):e1033.
- ¹⁶Tabák AG. et al. Changes in C-reactive protein levels before type 2 diabetes and cardiovascular death: The Whitehall II study. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 163(1):89-95.
- ¹⁷Dugani SB. et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers with Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA Cardiology*. 2021;6(4):437-447. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7073.
- ¹⁸Huang W. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clinical Endocrinology*. 2015;82(2):229-233.
- ¹⁹Couser WG. Patogênese e tratamento da glomerulonefrite - uma atualização. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2016; 38(1):107-122.
- ²⁰Lou M. et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15(1). DOI: 10.1186/s12902-015-0002-9
- ²¹Chittawar S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(6):864-870.
- ²²Kahraman C. et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Archives of Medical Science*. 2016;12(3):571-575.
- ²³Yodying H. et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(2):646-654.
- ²⁴Afsar B. et al. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology*. 2014;767424.
- ²⁵Shiny A. et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: An indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2014;16(8):524-530.
- ²⁶Akdoğan M, Yasemin UB, Huysal K. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:1797-1801.

RELAÇÃO NEÚTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

- ²⁷Efe E. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio but not neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. *Indian Journal of Pharmacology*. 2016;48(4):355-359.
- ²⁸Chen H. et al. Presurgical platelet-lymphocyte ratio for prognosis in advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma in individuals undergoing radical resection. *Acta Oto-Laryngologica*. 2021;141(5):537-543.
- ²⁹Llorente-Chávez A. et al. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: their association with mean platelet volume and hematological ratios. *Thrombosis Research*. 2021; 203:12–17.
- ³⁰Marques P. et al. Serum inflammation-based scores in endocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(10):e3796-e3819.
- ³¹Soma P. et al. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals “angry” platelets. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; Article number:52(2016).
- ³²Zubiaga L, Ruiz-Tovar J. Correlation of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with metabolic parameters in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(8):999–1004.
- ³³Azab B. et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012; 34(3):326-334.
- ³⁴Yu Y. et al. Pre-radiotherapy lymphocyte count and platelet-to-lymphocyte ratio may improve survival prediction beyond clinical factors in limited stage small cell lung cancer: model development and validation. *Translational Lung Cancer Research*. 2020;9(6):2315-2327.
- ³⁵Sunbul M. et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(4): 217-221.
- ³⁶Sambel M. et al. Relationship between erectile dysfunction and the neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios. *International Journal of Impotence Research*. 2018;30(1):27-35.
- ³⁷Kawaguchi T. et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron - Clinical Practice*. 2011; 117(2): c167-78. DOI: 10.1159/000320116
- ³⁸Pérez-Morales RE. et al. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*. 2019;143(1):12-16.
- ³⁹Mendes BB. Oliveira ACR, Alcântara KC de. Comparação das razões neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos. *Einstein*.

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

2018;17(1):eAO4403

Submetido em: 28/4/2021

Aceito em: 27/8/2025

Publicado em: 9/9/2025

Contribuições dos autores	
Carla Luara Lima Padilha:	Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação do manuscrito original; Redação - revisão e edição.
Maicon Machado Sulzbacher:	Curadoria de dados; Análise Formal; Redação do manuscrito original.
Pauline Brendler Goettems Fiorin:	Redação do manuscrito original.
Mirna Stela Ludwig:	Redação do manuscrito original.
Matias Nunes Frizzo:	Conceituação; Curadoria de dados; Metodologia; Supervisão; Redação do manuscrito original; Redação - revisão e edição.
Todos os autores aprovaram a versão final do texto.	
Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.	
Financiamento: Não possui financiamento	
Autor correspondente:	Matias Nunes Frizzo Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde Rua do Comércio, Nº 3000 – Bairro Universitário. Prédio 42, Sala 212. CEP 98700-000 – Ijuí/RS, Brasil matias.frizzo@unijui.edu.br

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

Editor: Dr. Thiago Gomes Heck

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.



PRE-PROOF

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS PARA
DIMINUIÇÃO DA TAXA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS MELLITUS TIPO 2

MATERIAL SUPLEMENTAR:

Tabela suplementar 2: Lista dos medicamentos utilizados pelos usuários do estudo.

Medicamento	Principal efeito do princípio ativo	Participantes que utilizam (%)
Ácido acetil salicílico (AAS)	Analgésico e anti-agregador plaquetário	56
Alenobronato de sódio	Tratamento de osteoporose	4
Atenolol	Antihipertensivo	4
Biperideno	Anticolinérgico	8
Captopril	Antihipertensivo	24
Cinarzina	Antihistamínico	8
Diclofenaco de potássio	Anti-inflamatório, analgésico e antipirético	4
Enalapril	Antihipertensivo	24
Fluoxetina	Antidepressivo	4
Glibenclamida	Antidiabético	8
Haloperidol	Antipsicótico	8
Hidroxido de alumínio	Antiácido	4
Insulina	Antidiabético	8
Levotiroxina	Hormônio tireoidiano sintético	4
Losartana	Antihipertensivo	8
Metformina	Antidiabético	16
Omeprazol	Antiácido	24
Propanolol	Antihipertensivo	8
Sivastatina	Anti-hiperlipêmico	24