



## Artigo Original

# Existe relação entre a razão neutrófilo/linfócito e a bilateralidade para artrose de quadril? ☆



Gustavo Göhringer de Almeida Barbosa\*, Fabricio Cardozo Vicente, Miguel Antonio Razia Fagundes, Lauro Manoel Etchepare Dornelles, Marcelo Reuwsaat Guimarães e Cristiano Valter Diesel

Hospital da Beneficência Portuguesa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 31 de julho de 2017

Aceito em 21 de setembro de 2017

On-line em 1 de março de 2018

Palavras-chave:

Osteoartrose

Inflamação

Neutrófilos

Linfócitos

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar a relação entre a razão neutrófilo/linfócito e a presença de sinais de artrose em ambos os quadris em pacientes acompanhados neste serviço.

**Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, que usou análise de prontuários e revisão de banco de dados de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de artrose de quadril acompanhados no ambulatório deste hospital.

**Resultado:** Com relação à análise do teste de Mann-Whitney para correlacionar a razão neutrófilo/linfócito e a lateralidade, observou-se um resultado de teste bilateral de 0,036, evidenciou desse modo a diferença entre os grupos. Quando os valores absolutos de neutrófilos e linfócitos foram analisados, observaram-se  $p = 0,14$  e  $p = 0,24$ , não foi possível observar diferenças estatisticamente significativas entre os valores absolutos nos dois grupos.

**Conclusões:** Considerando-se as interações entre os mecanismos inflamatórios na osteoartrose e o fato de que a interação entre os neutrófilos e os linfócitos tem diferenças com relação à lateralidade da coxartrose, é possível levantar a hipótese de que a etiologia inflamatória da osteoartrose unilateral e da bilateral tem dinâmicas diferentes. Entretanto, são necessários estudos mais aprofundados, com citometria de fluxo, para avaliar o impacto com relação às diferenças nos mecanismos inflamatórios observados nesse estudo.

© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

☆ Trabalho desenvolvido no Hospital da Beneficência Portuguesa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [gustavogab@hotmail.com](mailto:gustavogab@hotmail.com) (G.G. Barbosa).

<https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.09.016>

0102-3616/© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Is there a relationship between the neutrophil/lymphocyte ratio and bilaterality in patients with coxarthrosis?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Osteoarthritis  
Inflammation  
Neutrophils  
Lymphocytes

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the relationship between the neutrophil / lymphocyte ratio and the presence of signs of arthrosis in both hips in patients followed at this medical center.

**Methods:** This was a cross-sectional, retrospective study through the analysis of medical records and database review of patients over 18 years of age with hip arthrosis, followed at the outpatient clinic of this hospital.

**Results:** Regarding the analysis of the Mann-Whitney test to correlate the neutrophil / lymphocyte ratio and laterality, a bi-lateral test result of  $p=0.036$  was obtained, thus demonstrating a significant difference between the observed groups. When we analyzed the absolute values of neutrophils and lymphocytes, the authors obtained results of  $p=0.14$  and  $p=0.24$ . Therefore, it was not possible to observe statistically significant differences between the absolute values in the two groups.

**Conclusion:** Considering the interactions between the inflammatory mechanisms in osteoarthritis and the fact that the interaction between neutrophils and lymphocytes has differences in relation to the laterality of the coxarthrosis, it is hypothesized that the inflammatory etiology of unilateral and bilateral osteoarthritis could have different dynamics. However, more in-depth studies with flow cytometry are needed to assess the possible impact of these differences in the inflammatory mechanisms observed in this study.

© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A osteoartrose (OA) se caracteriza por degeneração articular com lesões subcondrais e periosteais. Diversos fatores podem estar implicados na evolução da degeneração articular, como por exemplo a obesidade, lesões por esforço repetitivo, trauma articular, alterações genéticas, doenças metabólicas e musculares, infecções e doenças da coagulação como a hemofilia.<sup>1,2</sup> Frequentemente a OA é descrita como uma condição não inflamatória. Entretanto, novos estudos evidenciam que a evolução da degeneração articular está correlacionada com a produção de fatores de inflamação e com a liberação de enzimas que degradam a cartilagem.<sup>3</sup> Existe um interesse crescente em definir o papel da inflamação na evolução da OA, tem-se em vista que está frequentemente associada com sinovite de baixo grau. Em âmbito celular, a infiltração de macrófagos e linfócitos T e B perivasculares ocorre e foi observada a sua presença tanto no início quanto em quadros mais avançados de osteoartrose. Em pacientes com grau inicial de OA existe aumento na expressão de células CD4+ e CD68+ na sinóvia e aumento na expressão de mediadores inflamatórios.<sup>4-6</sup> Os neutrófilos e linfócitos são protagonistas no processo inflamatório. A razão neutrófilo/linfócito (RNL) é calculada ao dividir-se a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem de linfócitos obtidas a partir de um hemograma completo de sangue periférico.<sup>7</sup> A RNL é uma informação clínica muito barata e fácil de ser obtida e é usada como um indicador de processo inflamatório em diversas outras condições clínicas, como espondilite aquilosa, sarcoidose, câncer de pulmão e coloretal.<sup>8-12</sup> A importância da RNL no diagnóstico e

acompanhamento da evolução da osteoartrose não é precisamente conhecida. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre a razão neutrófilo/linfócito e a presença de sinais de artrose em ambos os quadris em pacientes acompanhados neste serviço.

## Material e métodos

Este é um estudo transversal, retrospectivo, através da análise de prontuários e revisão de banco de dados de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de artrose de quadril acompanhados no ambulatório deste hospital. Foram selecionados 132 pacientes e 113 foram elegíveis para este estudo. Este trabalho foi aprovado no CEP (comitê de ética em pesquisa) sob o número CAAE-63313416.6.0000.5530.

A presença de artrose foi definida com a análise das radiografias, foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e com alguma alteração radiológica maior do que grau 2 no escore de Kellgren e Lawrence<sup>13</sup> (tabela 1) em qualquer um dos quadris. Foram excluídos pacientes com doença reumatológica ou

**Tabela 1 – Classificação de Kellgren e Lawrence<sup>13</sup>**

Grau	Definição
I	Espaço articular (< 3 mm)
II	Obliteração do espaço articular
III	Atrito ósseo leve (0-5mm)
IV	Atrito ósseo moderado (5-10mm)
V	Atrito ósseo grave (> 10mm)

autoimune, coagulopatia, uso de corticoide, infecção crônica ou estado inflamatório crônico conhecido.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: um unilateral, em que apenas um dos quadris tinha alterações radiológicas maiores do que grau I, e o bilateral, em que ambos os lados tinham alterações radiológicas maiores do que grau II. Com relação às variáveis hematimétricas, foi avaliado o hemograma mais recente disponível, do qual extraímos os dados para fazer a mensuração da razão neutrófilo/linfócito (contagem absoluta de neutrófilos dividido pela contagem absoluta de linfócitos).

## Análise estatística

Os dados descritivos, como idade e sexo, foram sumarizados em média e frequências simples. Para analisar a correlação entre a RNL e a bilateralidade foi usado o teste de Mann-Whitney. Para analisar a existência de relação entre os valores absolutos de neutrófilo e linfócito e a bilateralidade foi usado o teste t de Student. Todas as análises foram feitas com o programa SPSS versão 22.0. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Devido à inexistência de dados prévios na literatura, o cálculo do tamanho amostral foi estabelecido com o objetivo de observar uma diferença de duas vezes (*two-fold*) entre as médias dos grupos. Para detectar uma diferença nos valores da RNL, consideraram-se o poder de 95% e o nível de significância de 0,05; foram necessários pelo menos 12 pacientes por grupo.

## Resultados

Foram analisados 132 pacientes com osteoartrose de quadril. Foram excluídos 10 por apresentarem comorbidades. Com relação às perdas, nove pacientes foram excluídos por não terem dados suficientes no seu arquivo para análise; 113 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram elegíveis para o estudo.

Foi possível observar que a idade média dos participantes da pesquisa foi de 63,9 anos, com um desvio-padrão de 9,6 anos. A distribuição por gênero também foi equilibrada, 58 homens (51,3%) e 51 mulheres (48,7%) (tabela 2). Dos 113 incluídos no estudo, 16 (14,2%) compuseram o grupo de pacientes que apresentaram osteoartrose unilateral e 97 (85,8%) no grupo de osteoartrose bilateral.

**Tabela 2 – Características da amostra**

Distribuição da população por idade, sexo e lateralidade	
Idade média	63,9 ( $\sigma \pm 9,6$ )
Sexo	
Masculino	58 (51,3%)
Feminino	51 (48,7%)
Lateralidade	
Unilateral	16 (14,2%)
Bilateral	97 (85,8%)

Com relação à RNL, no grupo unilateral a mediana foi de 5,22. No grupo bilateral, a mediana foi de 2,64. Os valores da média absoluta de neutrófilos e linfócitos e seus desvios-padrão foram de 7.015,4 ( $\sigma \pm 2.585$ ) e 1.709 ( $\sigma \pm 1.007$ ) no grupo unilateral e de 5.925,6 ( $\sigma \pm 3.146$ ) e 2.054,2 ( $\sigma \pm 928$ ) no grupo bilateral (tabelas 3 e 4).

Com relação à análise do teste de Mann-Whitney para correlacionar o RNL e a lateralidade, obtivemos um resultado de teste bilateral de 0,036, evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos observados (tabela 5).

Quando analisamos os valores absolutos de neutrófilos e linfócitos, obtivemos resultados de  $p=0,14$  e  $p=0,24$ , não foi possível observar diferenças estatisticamente significativas entre os valores absolutos nos dois grupos (tabela 5).

**Tabela 3 – Estatísticas descritivas da razão neutrófilo/linfócito, neutrófilo e linfócitos no grupo unilateral**

Razão neutrófilo/linfócito		
RNL		
Mediana	5,22	Var = 4,8
Mínimo	1,32	
Máximo	17,74	
Neutrófilos		
Média	7.015,4 ( $\sigma \pm 2585$ )	
Mínimo	3.010	
Máximo	12.719	
Linfócitos		
Média	1.709 ( $\sigma \pm 1.007$ )	
Mínimo	474	
Máximo	3690	
Para avaliar a normalidade foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov.		

**Tabela 4 – Estatísticas descritivas da razão neutrófilo/linfócito, neutrófilo e linfócitos no grupo bilateral**

Razão neutrófilo/linfócito		
RNL		
Mediana	2,64	Var = 2,8
Mínimo	0,83	
Máximo	17,2	
Neutrófilos		
Média	5.925,6 ( $\sigma \pm 3.146$ )	
Mínimo	2.040	
Máximo	24.212	
Linfócitos		
Média	2.054,2 ( $\sigma \pm 928$ )	
Mínimo	465	
Máximo	5.923	
Para avaliar a normalidade foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov.		

**Tabela 5 – RNL, neutrófilo e linfócito e lateralidade**

Comparações entre os grupos	
RNL e lateralidade	U = 521 Teste bilateral: 0,036
Neutrófilo e lateralidade	$\bar{x} = 1.089 \sigma \pm 721$ Teste bilateral: 0,14
Linfócito e lateralidade	$\bar{x} = 345 \sigma \pm 721$ Teste bilateral: 0,24

## Discussão

Os mecanismos inflamatórios associados com a osteoartrite de quadril ainda não estão bem estabelecidos. Em contraste com outras doenças reumatológicas, como gota, psoríase e artrite reumatoide, apenas recentemente foi observado o papel crucial desempenhado pela inflamação na osteoartrite. A presença de um componente inflamatório é notória, tendo em vista a ocorrência de sintomas como dor articular, edema e rigidez.<sup>14</sup>

A doença começa com lesão na cartilagem e morte dos condrócitos. Progressivamente evolui para lesão subcondral, causa um desequilíbrio na dinâmica de reabsorção óssea pelos osteoclastos e na remodelação óssea pelos osteoblastos.<sup>15</sup>

Os condrócitos mantêm os componentes da matriz cartilaginosa em condições de baixo *turn over*. Na OA, a exposição a alterações no microambiente articular, como estresse mecânico, citocinas inflamatórias e *stress oxidativo*, promove a ativação de condrócitos e de outras células sinoviais e dos tecidos articulares.<sup>16</sup>

Em estudo recente que analisou a ocorrência de células de origem inflamatória no líquido sinovial de pacientes com OA constatou-se a preponderância de linfócitos da linhagem NK.<sup>17</sup>

Em contraste com as células NK periféricas, as células NK do líquido sinovial expressavam fenótipos diferentes, com potencial considerável de produzir moléculas pró-inflamatórias, em especial a granzima A, uma molécula pró-inflamatória reconhecida recentemente em estudos com animais.<sup>18</sup>

Esses dados sugerem que a dinâmica peculiar entre as células inflamatórias tem importância etiológica em pacientes com OA. Entretanto, não existem dados na literatura que avaliem a dinâmica das células inflamatórias em pacientes com OA unilateral e bilateral.

O presente estudo observou a existência de diferenças nas relações dos neutrófilos e linfócitos no sangue periférico de pacientes com osteoartrite unilateral e bilateral. No grupo unilateral a mediana foi de 5,22, enquanto que o grupo bilateral a mediana foi de 2,64, a diferença entre eles foi considerada estatisticamente significativa, com  $p = 0,03$ . No grupo com acometimento unilateral a mediana é praticamente duas vezes maior do que no grupo bilateral.

## Conclusão

Considerando-se as interações entre os mecanismos inflamatórios na OA e o fato de que a interação entre os neutrófilos e os linfócitos tem diferenças com relação à lateralidade da

coxartrose, podemos levantar a hipótese de que a resposta inflamatória da OA unilateral e da bilateral tem dinâmicas diferentes. Além disso, o fato de termos obtido as amostras em apenas um momento na linha temporal impede que saibamos se a diferença observada é causa ou consequência da lateralidade da OA. Portanto são necessários estudos mais aprofundados, com coletas de diversas amostras no tempo, associada a dosagens de outros marcadores inflamatórios e uso de técnicas de análise com citometria de fluxo, para avaliar o impacto com relação às diferenças nos mecanismos inflamatórios observados neste estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):37-42.
- Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater*. 2014;10(4):1558-70.
- Schiraldi C, Stellavato A, de Novellis F, La Gatta A, De Rosa M. Hyaluronan viscosupplementation: state of the art and insight into the novel cooperative hybrid complexes based on high and low molecular weight HA of potential interest in osteoarthritis treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016;13(1):36-7.
- Pessler F, Chen LX, Dai L, Gomez-Vaquero C, Diaz-Torne C, Paessler ME, et al. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans' Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1127-34.
- Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):361-7.
- Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1263-7.
- Kucuk A, Uslu AU, Ugan Y, Bagcaci S, Karahan AY, Akarmut A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is involved in the severity of ankylosing spondylitis. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(12):722-5.
- Cedres S, Torrejon D, Martinez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(11):864-9.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181-4.
- Tamhane UU 1, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
- 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.
- Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadir A, Bagci BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med*. 2014;9(4):232-5.

13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502.
14. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471-8.
15. Marchev AS, Dimitrova PA, Burns AJ, Kostov RV, Dinkova-Kostova AT, Georgiev MI. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: can NRF2 counteract these partners in crime? *Ann N Y Acad Sci.* 2017.
16. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):50-6.
17. Huss RS, Huddleston JI, Goodman SB, Butcher EC, Zabel BA. Synovial tissue-infiltrating natural killer cells in osteoarthritis and periprosthetic inflammation. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3799-805.
18. Jaime P, García-Guerrero N, Estella R, Pardo J, García-Álvarez F, Martínez-Lostao L. CD56(+)/CD16(-) Natural Killer cells expressing the inflammatory protease granzyme A are enriched in synovial fluid from patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017.