

## RETRACTION

### Retraction

---

The editorial staff of the International Journal of Cardiovascular Sciences reports the formal publication of Retraction for extraction of the article:

SANTOS, Heitor Oliveira e IZIDORO, Luiz Fernando Moreira. Relação Neutrófilo-Linfócitos na Avaliação do Risco para Desenvolvimento de Doença Cardiovascular. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2018;31(5)532-537. Epub 02-Jul-2018. ISSN 2359-4802. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20180038>.

The article is being retracted because there will be no more Portuguese version, once the journal has publish from Volume 31, N° 5, only articles in the English version.

**Claudio Tinoco Mesquita**

**Chief Editor**

# Relação Neutrófilo-Linfócitos na Avaliação do Risco para Desenvolvimento de Doença Cardiovascular

## *Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Risk Assessment of Cardiovascular Disease*

Heitor Oliveira Santos e Luiz Fernando Moreira Izidoro

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG - Brasil

### Resumo

O desenvolvimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica está relacionado com severo processo inflamatório. Neutrófilos e linfócitos são células sensíveis a esse tipo de distúrbio, e sua relação, conhecida como NLR (do inglês *neutrophil/lymphocyte ratio*) vem se mostrando útil na clínica. O objetivo deste trabalho foi averiguar a NLR como risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por meio de revisões literárias nas bases de dados PubMed, abrangendo artigos publicados entre 2001 e 2017, constatou-se que a NLR realmente é um marcador útil para doenças cardiovasculares. Adotar a verificação da NLR em pacientes com risco cardiovascular seria ferramenta útil para traçar o prognóstico dos pacientes portadores desse padrão de doença.

### Introdução

Dentre as doenças que afetam os seres humanos, aquelas relacionadas ao sistema cardiovascular merecem grande destaque.<sup>1,2</sup> Atualmente elas são responsáveis por mais de 17 milhões das mortes mundiais a cada ano, e a estimativa para 2030 é que essa marca atinja 23,6 milhões, sendo o infarto agudo do miocárdio a causa mais comum desses óbitos.<sup>3,4</sup>

Muitas vezes, esse evento cardíaco está associado com o surgimento de placas de ateroma alojadas na camada íntima das coronárias, desencadeando processos

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / fisiopatologia, Biomarcadores, Neutrófilos, Contagem de Leucócitos, Aterosclerose / fisiopatologia, Inflamação.

inflamatórios. Laboratorialmente, esse fator de risco pode ser diagnosticado pela concentração/quantidade de marcadores inflamatórios existentes no sangue periférico, como neutrófilos e linfócitos.<sup>4,5</sup>

Considerando o potencial desses distintos tipos celulares, neutrófilos e linfócitos, na gênese e na evolução das placas de ateroma, a relação neutrófilos/linfócitos (NLR, do inglês *neutrophil/lymphocyte ratio*) apresenta alto potencial de diagnóstico para doenças cardiovasculares. As análises de neutrófilos e linfócitos são simples, relativamente baratas e estão amplamente disponíveis.<sup>6</sup> Neste sentido, esta revisão teve como objetivo discutir a importância da NLR e sua inclusão na lista de ferramentas úteis para diagnóstico/prognóstico de doenças cardíacas relacionadas com ateroma.

### Aterogênese e a relação neutrófilo-linfócito

Conforme apresentando na figura 1, disfunções endoteliais relacionadas com placas de ateroma geralmente estão associadas com quadros de neutrofilia, aliados a processos de linfopenia. O antagonismo entre fatores indutores e protetores dos processos inflamatórios favorece o surgimento de injúrias no endotélio vascular, bem como o início da aterosclerose.

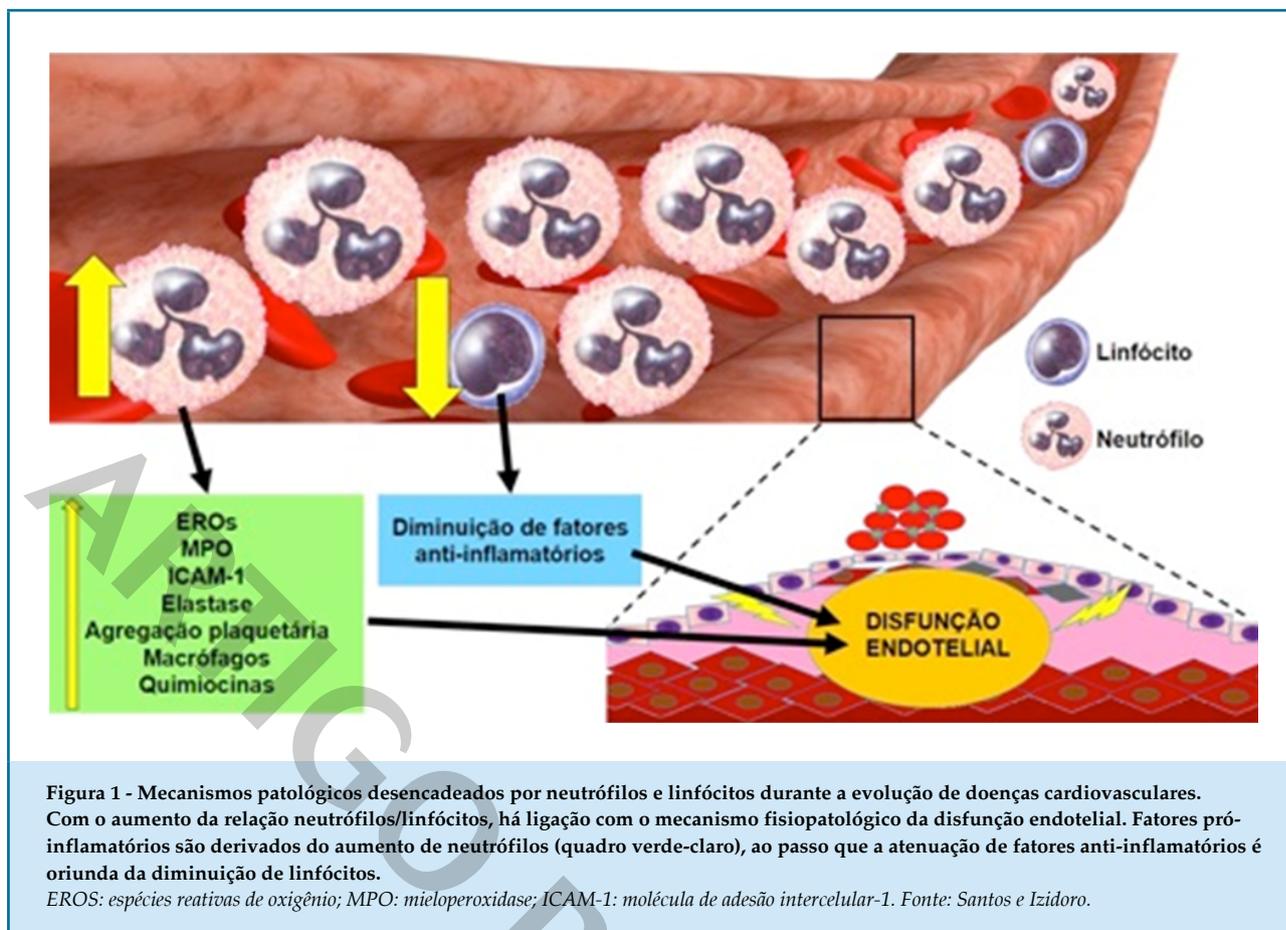
O organismo fica exposto ao estresse sistêmico no descontrole imunológico decorrente do processo inflamatório relacionado às doenças cardiovasculares, aumentando os níveis de cortisol e catecolaminas, de modo que os linfócitos são afetados por esse desequilíbrio, diminuindo seu papel quanto à modulação da resposta inflamatória.<sup>7-9</sup>

Pacientes infartados têm elevação dos níveis de cortisol. Esse aumento induz à diminuição dos linfócitos por apoptose, e as células CD4<sup>+</sup> e CD8 ficam mais

**Correspondência:** Luiz Fernando Moreira Izidoro

Avenida Pará, 1.720, Umuarama. CEP: 38400-902. Uberlândia, MG - Brasil.

E-mail: luiz.izidoro@ufu.br, moreiraizidoro@hotmail.com



sensíveis ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>10</sup> Este é um dos mecanismos mais prováveis para explicar a linfopenia desenvolvida ao longo da evolução das doenças cardiovasculares. No entanto, o mecanismo fisiopatológico dessa diminuição ainda não está totalmente esclarecido.<sup>9</sup>

Por outro lado, mecanismos relacionados à neutrofilia nas doenças cardiovasculares estão mais elucidados, principalmente na aterosclerose. Os neutrófilos estão relacionados, desde a fase inicial, a um estágio mais avançado da aterosclerose, participando do processo inflamatório como um mediador da hiperlipidemia, até o desenvolvimento da aterotrombose, infiltrando nas artérias ateroscleróticas.<sup>11</sup>

Em tais circunstâncias fisiopatológicas, parece que o aumento dos neutrófilos está associado com o estágio de maturação dessas células, exibindo segmentação nuclear.<sup>10,12-15</sup> Diante disso, o mais provável é que a neutrofilia predominante seja oriunda do tipo das células segmentadas, pois a aterosclerose é uma condição inflamatória crônica,<sup>16,17</sup> assim como o processo de trombose.<sup>18,19</sup>

Os neutrófilos ativam os macrófagos, adquirindo a função de mediação lipídica. Posteriormente, os macrófagos expressam fatores aterogênicos, como a interleucina (IL) 6, CD40 e CD80, além de serem suscetíveis a formarem as células espumosas.<sup>7,8,20-25</sup> As próprias células no estado de neutrófilo também expressam fatores aterogênicos, como quimiocinas e citocinas.<sup>11</sup>

Quando ocorrem danos teciduais ao miocárdio, levando à inflamação, os neutrófilos se sobressaem, liberando metabólitos do ácido araquidônico, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (EROs), moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), fatores plaquetários e várias enzimas, como a mieloperoxidase (MPO) e a elastase, facilitando a ruptura da placa aterosclerótica pelo enfraquecimento da capa fibrótica, e a matriz acaba sendo degradada.<sup>3,11,26</sup>

A MPO, enzima expressa abundantemente nos granulócitos primários de neutrófilos, é um dos componentes mais impactantes na disfunção endotelial, pois limita o óxido nítrico e, por meio de sua atividade catalítica, promove a formação da lipoproteína de baixa

densidade (LDL) oxidada. Assim, posteriormente, os macrófagos fagocitam a LDL oxidada, formando as células espumosas.<sup>11</sup>

### Mecanismos patológicos provindos de neutrófilos e linfócitos durante as doenças cardiovasculares

Diversas evidências epidemiológicas mostram o papel preditivo da NLR em manifestações ateroscleróticas.<sup>27-30</sup> Os quadros de linfopenia revelados pelo hemograma estão associados com a progressão da aterosclerose, e a diminuição de linfócitos pode ser causada por processos apoptóticos desencadeados durante as lesões ateroscleróticas.<sup>27</sup> Por outro lado, a elevação quantitativa dos neutrófilos também se relaciona com o processo da aterogênese, atuando por meio da mediação lipídica, da necrose e da inflamação, secretando quimiocinas e citocinas. Esse tipo celular regula as ICAM-1 e expressa a MPO, proteína que contribui para formação de radicais livres, promovendo maior oxidação da LDL, exacerbando o processo patológico.<sup>11</sup>

A partir da interpretação dos resultados da NLR, é possível prever a presença de processos ateroscleróticos antes da angiografia coronária.<sup>28,31</sup> Ainda, essa ferramenta é útil para auxiliar no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio de maneira mais rápida, podendo ser utilizada em situação de emergência nas unidades de atendimento médico.<sup>32</sup>

A NLR comumente está aumentada em pacientes com doença coronariana, quando comparada com aqueles saudáveis. Os valores de neutrófilos e a NLR também se correlacionaram com o número de placas ateroscleróticas não calcificadas, fato este comprovado pela análise coronariana por angiotomografia e angiografia invasiva.<sup>30</sup> Em pacientes com oclusão total coronariana também há um valor maior de NLR, sendo significativamente mais pronunciado do que nos indivíduos com a artéria coronária normal ( $p < 0,001$ ).<sup>33</sup>

Em estudo realizado com 194 voluntários portadores de doença arterial coronariana e submetidos à angiografia coronária,<sup>19</sup> aqueles com aterosclerose severa apresentaram maiores percentuais de neutrófilos e menores de linfócitos, quando comparados com portadores de aterosclerose leve e indivíduos normais, e a NLR, nessas condições, foi maior que 2,5.

Recentemente, exames de angiografia coronariana por tomografia computadorizada revelaram que o aumento da NLR está associado com a presença, a gravidade e a extensão das placas ateroscleróticas nas coronárias.

Constataram-se maior contagem de células brancas e neutrófilos, e menor valor absoluto de linfócitos nos pacientes. NLR maior que 2,25 aumentou a probabilidade de surgir o quadro de aterosclerose coronariana (*Odds Ratio* – OR = 2,30) e de estenose luminal crítica (OR = 2,60).<sup>17</sup>

A detecção da doença coronária obstrutiva e a pontuação de cálcio coronário foram significativamente maiores nos pacientes diabéticos do tipo 2 com NLR maior que 2,05 comparadas às de pacientes com diabetes tipo 2 e NLR menor ou igual a 2,05.<sup>34</sup> Em estudo retrospectivo, foi observado que, dentre 2.121 pacientes diagnosticados com doença arterial obstrutiva periférica e com NLR maior que 3,95, 680 deles tiveram maior percentil de aumento do infarto agudo do miocárdio (48,5%), infarto do miocárdio prévio (7%) e acidente vascular cerebral (10%), comparados com os pacientes com NLR < 3,95. Assim, a NLR maior que 3,95 foi associada com OR de 2,5 para infarto agudo do miocárdio e apresentou maiores níveis de proteína C-reativa (média de 5,6 mg/L) e elevada concentração plasmática de fibrinogênio (média de 412 mg/dL).<sup>35</sup>

### Relação neutrófilo-linfócito em doenças cardiovasculares

Em metanálise envolvendo dez coortes, foi observado maior risco relativo (RR) de mortalidade de todas as causas a partir da elevação dos níveis da NLR quando comparados com baixos níveis (RR = 2,33), bem como em eventos cardiovasculares em pacientes submetidos à angiografia ou vascularização cardíaca (RR = 1,89).<sup>3</sup> Em uma coorte observacional contendo 2.833 pacientes internados com síndromes coronárias agudas, foi detectado que elevações da NLR estão vinculadas com maiores chances de mortalidade hospitalar (OR = 2,04).<sup>26</sup>

Na insuficiência cardíaca descompensada, dentre 1.212 indivíduos, pacientes com tercil maior da NLR, apresentando média de 9,6, tiveram aumento da taxa de mortalidade durante um seguimento médio de 26 meses. Não obstante, o maior tercil da NLR foi associado com idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, história de doença arterial coronariana e fibrilação arterial. Nas análises sanguíneas, o maior tercil da NLR exibiu relação com o aumento do peptídeo natriurético tipo B, ureia, creatinina sérica e níveis de hemoglobina. Conseqüentemente, o exame de raio X do tórax mostrou que o maior tercil da NLR foi associado com maior incidência de cardiomegalia, derrame pleural e edema intersticial.<sup>36</sup>

Ao analisar uma coorte de 3.005 pacientes por 3 anos, ficou evidente que valores da NLR maiores que 3 estão relacionados com elevadas chances de doença arterial coronariana fatal (OR = 2,45), assim como na taxa de grandes eventos cardiovasculares (*Hazard Ratio* - HR = 1,55).<sup>29</sup>

Considerando a NLR e a presença de troponina no sangue periférico em análise de 244 pacientes atendidos no serviço de emergência apresentando dor torácica, encontrou-se alta correlação entre NLR elevada e altos níveis troponina plasmática quando confirmado infarto agudo do miocárdio. Naqueles casos em que a troponina foi positiva, a NLR média era igual 5,49. Por outro lado, resultados com troponina negativa apresentavam NLR média igual a 2,40.<sup>32</sup>

Metanálise composta por 21 estudos, incluindo mais de 34 mil pacientes, demonstrou que a neutrofilia provoca desequilíbrio da NLR, propiciando situações favoráveis ao desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares compatíveis com infarto agudo do miocárdio, angina instável, síndrome coronariana aguda, desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e, até mesmo, aumento da mortalidade.<sup>30</sup>

### Perspectivas: associação da relação neutrófilo-linfócito com diversas doenças e necessidade de referência laboratorial

Os processos fisiopatológicos de doenças cardíacas se associam com o desequilíbrio hemodinâmico e inflamatório de outras doenças, como as renais e as intestinais.<sup>37,38</sup> Por exemplo, concernente a doenças renais, o valor médio de 4,59 da NLR em pacientes submetidos à hemodiálise diagnosticados com placa aterosclerótica foi associado com maior espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e mortalidade cardiovascular, do que os pacientes com hemodiálise, mas sem placa aterosclerótica, os quais exibiram NLR média de 2,38.<sup>39</sup>

Provavelmente, a associação entre doenças inflamatórias intestinais, como Crohn e colite ulcerativa, com doenças cardíacas ocorre em função dos processos de aterosclerose e eventos trombóticos, os quais levam ao aumento da NLR.<sup>40</sup> O desequilíbrio do perfil lipídico ocasionado pelas doenças inflamatórias intestinais reflete na diminuição na concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL) e em sua funcionalidade, além de induzir ao aumento na LDL, proteína C-reativa, citocinas pró-inflamatórias, endotoxinas, homocisteína e fatores de coagulação. Logo, tais condições orgânicas favorecem

à disfunção endotelial, iniciando a placa de ateroma e outras doenças cardiovasculares, sendo esperado o aumento da NLR.<sup>41</sup>

Ademais, a NLR pode ser um marcador de acompanhamento clínico nos cânceres, os quais envolvem grande alteração das respostas inflamatórias concomitantemente com o sistema imune. NLR como uma razão  $\geq 5$  sendo considerada elevada foi significativamente correlacionada com maior tamanho do tumor em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico avançado do que pacientes com NLR  $< 5$ ;<sup>42</sup> o valor de corte  $\geq 5$  da NLR também refletiu menor resposta à terapia medicamentosa para doença de Kawasaki do que pacientes com NLR  $< 5$ , estando essa doença ligada a anormalidades coronarianas.<sup>43</sup> Outrossim, duas metanálises mostraram que o aumento da NLR está significativamente associado com o maior tamanho do tumor e a menor sobrevida global em pacientes com câncer cervical;<sup>44,45</sup> NLR também foi considerada marcador novo para o prognóstico em pacientes com câncer hepático.<sup>46</sup>

Devido à importância expressa por recentes estudos em relação à NLR no prognóstico para doenças cardiovasculares<sup>39,43,47-49</sup> e sua associação com outras doenças de caráter inflamatório,<sup>42,44,45,50</sup> o estabelecimento da referência laboratorial específica para NLR é promissor. Devem ser cogitadas as diferenças nas classificações demográficas, como classificações por faixa etária e sexo.

### Conclusão

A gênese de processos ateroscleróticos, bem como outras doenças relacionadas com processos inflamatórios, influenciam diretamente na relação neutrófilo/linfócito; assim, a NLR emerge como ferramenta auxiliar principalmente no prognóstico de distúrbios cardíacos, relativos à aterosclerose. O uso dessa relação pode ajudar o médico a estratificar os pacientes em diferentes categorias de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Funciona como marcador fácil de integração na rotina laboratorial e praticamente sem custos adicionais. No entanto, é necessário padronizar valores de cortes da NLR para esse tipo de distúrbio, assim como em outros processos doentios.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e redação do manuscrito: Santos HO, Izidoro LFM; Obtenção de dados

e análise e interpretação dos dados: Santos HO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Izidoro LFM.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

- Arredondo A, Aviles R. Costs and epidemiological changes of chronic diseases: implications and challenges for health systems. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118611.
- Deniz S, Şengül A, Aydemir Y, Çeldir Emre J, Özhan MH. Clinical factors and comorbidities affecting the cost of hospital-treated COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Dec 2;11:3023-30.
- Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):276-89.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
- Osei-Bimpong A, McLean R, Bhonda E, Lewis SM. The use of the white cell count and haemoglobin in combination as an effective screen to predict the normality of the full blood count. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(1):91-7.
- Blumenreich MS. The white blood cell and differential count. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. (editors). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chap. 153.
- Wigren M, Nilsson J, Kolbus D. Lymphocytes in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1562-8.
- Song L, Leung C, Schindler C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;108(2):251-9.
- Núñez J, Miñana G, Bodí V, Núñez E, Sanchis J, Husser O, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226-33.
- Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459-89.
- Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110(6):875-88.
- Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2894-900.
- Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLOS Pathog*. 2015;11(3):e1004651.
- Kolaczowska E, Kuberski P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75.
- Carvalho LO, Aquino EN, Neves AC, Fontes W. The neutrophil nucleus and its role in neutrophilic function. *J Cell Biochem*. 2015;116(9):1831-6.
- Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18(28):4266-88.
- Frostgård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013 May 1;11:117.
- Mason C. Venous thromboembolism: a chronic illness. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(6 Suppl):54-7.
- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478-93.
- Schuetz H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):215-22.
- Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110(22):3493-500.
- Meletta R, Müller Herde A, Dennler P, Fischer E, Schibli R, Krämer SD. Preclinical imaging of the co-stimulatory molecules CD80 and CD86 with indium-111-labeled belatacept in atherosclerosis. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):1.
- Lutgens E, Lievens D, Beckers L, Donners M, Daemen M. CD40 and Its ligand in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(4):118-23.
- Lievens D, Eijgelaar WJ, Biessen EAL, Daemen MJ, Lutgens E. The multifunctionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):206-14.
- Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):147-51.
- Tamhane UU, 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.
- Açar G, Fidan S, Uslu ZA, Turkdag S, Avci A, Alizade E, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence, severity, and extent of coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography. *Angiology*. 2015;66(2):174-9.
- Kaya H, Ertas F, Islamoglu Y, Kaya Z, Atilgan ZA, Cil H, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):50-4.
- Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 May 27;12:851-60.
- Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, Gjerde M, Engvall J, Swahn E, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e108183.
- Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C, Avci M, Zencir C, Ayhan M, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1093-100.
- Korkmaz A, Yildiz A, Gunes H, Duyuler S, Tuncel A. Utility of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting troponin elevation in the emergency department setting. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):667-71.

33. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersegin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:130.
34. Aygun F, Efe D. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with obstructive coronary artery disease and coronary artery calcium score detected by multislice computed tomography in type 2 diabetes mellitus patients. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Jul 17;9:1023-31.
35. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Its Association with Critical Limb Ischemia in PAOD Patients. Pasterkamp G, editor. *PLoS One.* 2013;8(2):e56745.
36. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):433-8.
37. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(4):213-7.
38. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):585-90.
39. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9327136.
40. Andersen NN, Jess T. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):359-65.
41. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets.* 2015;16(3):181-8.
42. Zhou XL, Li YQ, Zhu WG, Yu CH, Song YQ, Wang WW, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2017 Feb 14;7:42581.
43. Cho HJ, Bak SY, Kim SY, Yoo R, Baek HS, Yang S, et al. A high neutrophil-lymphocyte ratio is associated with refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2017;59(6):669-674.
44. Wu J, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget.* 2017;8(8):13400-12.
45. Huang QT, Man QQ, Hu J, Yang YL, Zhang YM, Wang W, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;8(10):16755-64.
46. Liu X, He L, Han J, Wang L, Li M, Jiang Y, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and T lymphocytes with the pathogenesis and progression of HBV-associated primary liver cancer. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170605.
47. Vakili H, Shirazi M, Charkhar M, Khareshi I, Memaryan M, Naderian M. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(4):322-7.
48. Nam SH, Kang SG, Song SW. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with coronary artery calcification in asymptomatic Korean males: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:e1989417.
49. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(6):606-13.
50. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latine D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12.

