

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
INSTITUTO NAUM DE HEMATOLOGIA

**MARCADORES HEMATOLÓGICOS COMO INDICADORES DE
INFECÇÃO E PROGNÓSTICO NA SEPSE E CHOQUE SÉPTICO**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2023

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
INSTITUO NAUM DE HEMATOLOGIA

LEONARDO VIANA DE MELO

**MARCADORES HEMATOLÓGICOS COMO INDICADORES DE
INFECÇÃO E PROGNÓSTICO NA SEPSE E CHOQUE SÉPTICO**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2023

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	6
3. FISIOPATOLOGIA DA SEPSE	8
4. ALTERAÇÕES CELULARES NA SEPSE	10
4.1. ERITRÓCITOS.....	10
4.2. LEUCÓCITOS.....	12
4.3. HEMOSTASIA E PLAQUETAS.....	15
5. <i>HAEMATOLOGICAL SCORING SYSTEM</i> (HSS).....	18
5.1. SCORE DE RODWELL.....	18
5.2. NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE COUNT RATIO (NLCR)	20
6. ÍNDICES HEMATOLÓGICOS	22
6.1. ÍNDICE DE FRAÇÃO DE PLAQUETAS IMATURAS (IPF)	22
7. CONCLUSÃO.....	23

1. INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição clínica considerada um grave problema de saúde pública caracterizada por causar uma resposta inflamatória generalizada que leva os indivíduos acometidos à sérias disfunções orgânicas, como exemplo, imunossupressão, coagulação, hipoperfusão sanguínea, e se não identificada precocemente a partir de protocolos de prevenção o indivíduo pode evoluir para falência de órgão, choque e até à óbito (FLEISCHMANN et al, 2016)

Estima-se que no mundo cerca de 30 milhões de indivíduos são acometidos e o número de óbitos pode chegar à 6.000.000/ano, com taxa de mortalidade global de 28%. Em um levantamento da taxa de mortalidade hospitalar, ALBERT, et al (2002), observaram 53% de óbitos associados à sepse nosocomial (>48 horas de internação). No Brasil, esse número ainda é subjetivo, considerando os casos de subnotificações, subdiagnóstico e fatores imunológicos do indivíduo associados, no entanto, Silva, et al (2004), investigaram a incidência de sepse em hospitais privados e públicos em dois estados brasileiros, seus resultados estimaram uma taxa de 56 casos/1.000 pacientes-dia com mortalidade de 46% (ANGUS et al, 2001; ALBERTI et al, 2002)

A causa do desenvolvimento de sepse está associado à vários fatores, como, acidentes, doenças crônicas e cardiovasculares associados à infecções multifocais de origem bacterianas, virais e fúngicas. O tempo de internação é o maior desafio pois aumenta o risco de infecção hospitalar e, conseqüentemente, pode evoluir para um quadro de sepse (evolução lenta com manifestações clínicas leves) ou choque séptico (manifestações clínicas graves de efeito agudo por um quadro hiperinflamatório generalizado) (ANAYA-PRADO et al, 2017).

Por ser uma injúria associada à ativação exacerbada e generalizada de mediadores inflamatórios, o conhecimento do processo fisiopatológico é essencial para avaliação do

paciente e identificação precoce dos sinais orgânicos e inorgânicos. Os principais sinais de sepse são, temperatura elevada, $>38^{\circ}\text{C}$, Hipo ou hipertensão, taquipneia e taquicardia, livedo reticular e palidez, entre outros descritos na tabela 1 (BOECHAT & BOECHAT, 2010).

Diante dos sinais hemodinâmicos e disfunções orgânicas que podem ser manifestadas, o laboratório clínico assume um importante papel para concluir a suspeita de sepse, muitas vezes as manifestações clínicas podem ser silenciosas e passam despercebidas pela equipe de enfermagem, mas algumas alterações são peça chave para concluir a suspeita, como, hemograma completo, perfil de coagulação, com tempo de protrombina e INR, uréia e eletrólitos, função hepática, lactato sérico, gasometria arterial. (tabela 1) (LABIB, 2019, KEELEY et al, 2017, BLEAKLEY & COLE, 2020).

Os índices hematológicos, por exemplo, podem ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico e prognóstico da sepse. Esses marcadores, que incluem parâmetros como a contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e hemoglobina, refletem as alterações na resposta inflamatória e no estado de saúde do paciente. Ao monitorar esses marcadores, os profissionais de saúde podem identificar sinais precoces de inflamação e avaliar a gravidade da condição do paciente, permitindo intervenções rápidas e direcionadas (FARKAS, 2020)

Portanto, a partir de uma visão laboratorial, tem-se a necessidade de se avaliar por meio da análise dos estudos e pesquisas relevantes nessa área visando construir uma base para compreender a inclusão dos marcadores hematológicos no diagnóstico precoce da sepse, preparando o terreno para a exploração mais aprofundada das aplicações clínicas desses indicadores no contexto da sepse e suas implicações no prognóstico do paciente.

2. OBJETIVOS

Avaliar por meio de revisão bibliográfica os estudos sobre a aplicação dos marcadores hematológicos no diagnóstica da sepse.

2.1. Objetivos específicos

- Realizar leitura crítica dos artigos selecionados.
- Identificar e classificar os marcadores hematológicos para o diagnóstico da sepse.
- Avaliar o importância da aplicação dos marcadores hematológicos na rotina diagnóstica da sepse.

3. METODOLOGIA

As referências para esta revisão foram coletadas por meio de pesquisas de publicações listadas na base de dados PubMed e Web of Science, no período de 1991 à 2023. As palavras chave utilizadas para a pesquisa foram: (“Sepsis OR bacteremia AND Hematology (Todos os campos) AND platelets OR "Red blood cells" OR "White blood cells" OR "neutrophilic index" OR "Rodwell score" OR "hematological scoring system"OR "hematologic system" (Tópico) AND diagnosis (Todos os campos) NOT dog OR cat OR veterinary (Todos os campos) and Artigo (Tipos de documento)”).

Link: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/ed7eac99-4cf8-456b-b608-d4bb405e50af-9b1d55f2/relevance/1>

Referências também foram identificadas aplicando os critérios de inclusão: somente artigos que utilizaram ou que testaram índices hematológicos em pacientes com sepse. Os critérios de exclusão foram: trabalhos de revisão, resumos e trabalhos voltados para o conhecimento veterinário. Foram selecionados no total 1291 artigos, mas após aplicar os critérios de inclusão a lista de referências final ficou com um total de 100 artigos.

4. FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A sepsé é caracterizada por uma complexa cascata de respostas imunológicas e inflamatórias desencadeadas pela presença de agentes infecciosos no organismo. A fisiopatologia da sepsé envolve um intricado equilíbrio entre a resposta pró-inflamatória e anti-inflamatória, ambas desempenhando papéis críticos nas diferentes fases da doença (SIQUEIRA-BATISTA et al, 2011).

A primeira fase da sepsé é marcada por uma resposta imune pró-inflamatória, na qual as células do sistema imunológico, especialmente macrófagos, monócitos, neutrófilos e células natural killer (NK). A detecção de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) desencadeia uma série de respostas imunes, os receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores *toll-like* (TLRs), desempenham um papel crucial nesse processo (NOME, ano). Esse reconhecimento desencadeia vias de sinalização intracelular que levam à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF α , IL-1 e IL-6, além da ativação de leucócitos, sistema complemento e moléculas de adesão endotelial (SPOONER; MARKOWITZ & SARAVOLATZ,1992; STRIETER; KUNKEL & BONE, 1993).

Dentre os mediadores chave nessa resposta estão os inflamassomas, complexos proteicos formados por receptores de reconhecimento de padrões que amplificam ainda mais a resposta imune. Além de citocinas inflamatórias, como IL-1 β e IL-18, os inflamassomas também estão envolvidos na regulação da morte celular programada, incluindo a ativação de caspases (HACK et al, 1992; JEKARL et al, 2015).

No entanto, na sepsé a resposta imune, em vez de ser controlada, é exagerada, resultando em danos aos tecidos e células do hospedeiro (KHARRAT & JAIN, 2022). Esse desequilíbrio na resposta imune pode levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, causando insuficiência orgânica. Além disso, a ativação sistêmica do sistema

complemento, a expressão aumentada de moléculas de adesão endotelial e a produção exagerada de fatores pró-coagulantes e reagentes hepáticos de fase aguda contribuem para a gravidade da condição que podem levar a complicações graves e potencialmente fatais. (JACOBI, 2002).

A segunda fase, por sua vez, conhecida como resposta compensatória anti-inflamatória, surge como uma tentativa do corpo de controlar o processo inflamatório exacerbado. Nesse sentido, a resposta imune desencadeada pela sepse não se limitará à resposta inflamatória inicial, mas também envolve uma fase subsequente de imunossupressão conhecida como "exaustão imunológica" (DELANO & WARD, 2016). Durante essa fase, ocorre uma depleção apoptótica das células imunes, tanto das células inatas quanto das adaptativas, o que compromete a capacidade do organismo de eliminar patógenos invasores. Essa depleção celular é observada em pacientes de todas as idades, e sua magnitude é mais pronunciada entre os não sobreviventes da sepse (LIU et al, 2022).

A imunossupressão induzida pela sepse não apenas aumenta a vulnerabilidade a complicações secundárias e oportunistas, como *Candida*, mas também contribui para as complicações microcirculatórias observadas na fisiopatologia da sepse. Além disso, a disfunção endotelial, estimulada pelo sistema imunológico, é um componente associado à característica microcirculatória da sepse (ARORA, MENDELSON & FOX-ROBICHAUD, 2023).

Os marcadores hematológicos desempenham um papel crucial nessa fisiopatologia, uma vez que refletem as alterações nas populações celulares e nas mediadoras inflamatórias. Durante a fase pró-inflamatória, ocorre um aumento na contagem de leucócitos, particularmente de neutrófilos, como resposta à infecção, alterações de deformabilidade celular decorrente das alterações hemostáticas, consequentemente, afetam a morfologia das plaquetas e eritrócitos (poiquilocitose). À

medida que a resposta anti-inflamatória se desenvolve, observa-se uma diminuição na contagem de linfócitos e um possível aumento na contagem de neutrófilos imaturos, conhecidos como "desvio à esquerda" (SAIED, 2018; FARKAS, 2020)

Compreender essas complexas interações entre os componentes celulares e as citocinas durante a sepse é fundamental para elucidar os mecanismos subjacentes à progressão da doença e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e manejo diagnóstico eficazes.

5. ALTERAÇÕES CELULARES NA SEPSE

Durante a sepse, observa-se uma resposta característica no perfil leucocitário, causada em leucocitose, principalmente nos granulócitos neutrófilos, levando a um aumento na contagem total de leucócitos, desvio à esquerda e presença de células imaturas. Estudos realizados por Rosenfeld (2012) descobriram que pacientes sépticos apresentam neutrófilos circulantes de tamanho maior em comparação com pacientes não infectados. Além do perfil leucocitário, as plaquetas e eritrócitos também são afetadas, devido ao quadro de ativação da cascata de coagulação mediada pela lesão endotelial causada pela intensa atividade pró inflamatória observada na sepse. (LEVI, 2010).

5.1. ERITRÓCITOS

Diante das intensas atividades inflamatórias já discutidas na patogênese da sepse, podemos observar que o desequilíbrio na homeostasia mediada pela alteração dos níveis séricos de proteínas de fase aguda como, Proteína C reativa (PCR), ferritina, afetam diretamente a série vermelha, trazendo implicações cruciais para os pacientes, particularmente aqueles em unidades de tratamento intensiva (MA, et al, 2019).

Na sepse, a morfologia dos eritrócitos também é afetada, com uma redução na sua deformabilidade, essencial para a manutenção da perfusão microcirculatória. Essa

deformabilidade diminuída leva a um aumento da pressão nos capilares, o que pode ocasionar bloqueio dos mesmos (BATEMAN et al, 2017)

Bactérias que utilizam o ferro da hemoglobina, como o *Staphylococcus aureus*, como meio de crescimento podem resultar em anemia, um agravante importante nesse contexto clínico (CONROY et al, 2019; VAN DIJK; DE KRUIJFF & HAGEDOORN, 2022). A anemia secundária na sepse é multifatorial, originada por fatores como perda sanguínea, procedimentos invasivos, hemólise, deficiências nutricionais, drogas e modulação do metabolismo do ferro (JANSMA et al, 2015).

As alterações na membrana e nos conteúdos intracelulares de sódio, potássio e trifosfato de adenosina (ATP) dos glóbulos vermelhos durante a sepse e o choque séptico têm repercussões significativas na sua funcionalidade. Os eritrócitos, quando atravessam capilares estreitos, enfrentam tensões e deformações que são mitigadas pela membrana celular composta por uma bicamada lipídica e proteínas, incluindo uma rede de espectrina associada. A sepse provoca alterações profundas nessa estrutura, resultando na formação de equinócitos, agregados de eritrócitos e em alguns casos esquizócitos (ILLNER & SHIRES, 1982; HSIEH et al, 2003; KOZLOV & GRILLARI, 2022).

Fonte: Imagem adaptada de Lecturio.

Disponível em: <<https://www.lecturio.com/pt/concepts/esferocitose-hereditaria/>>.

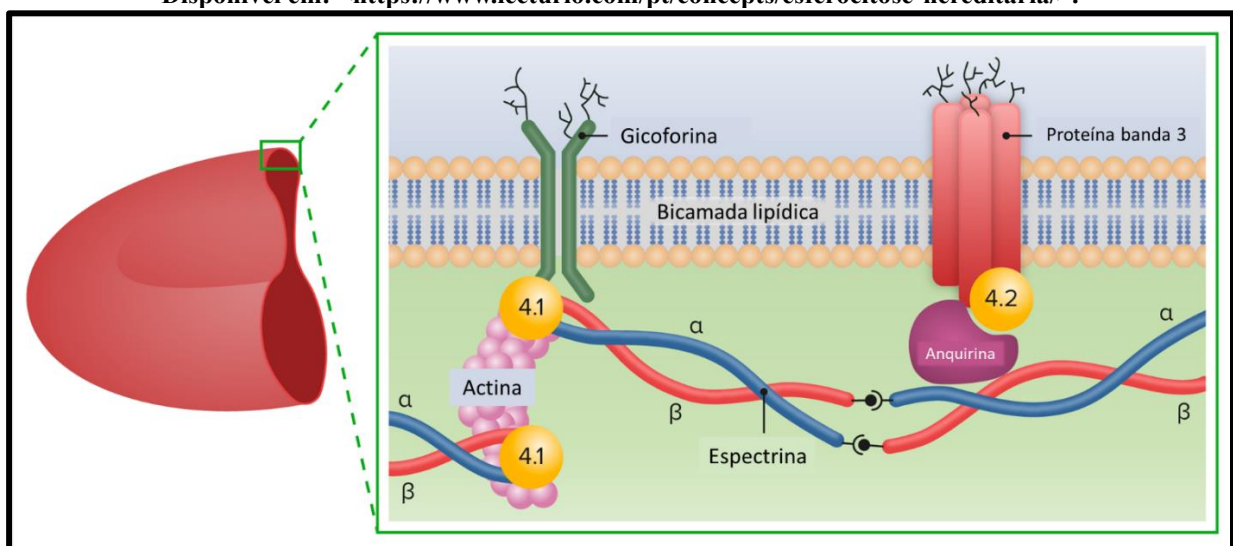


Figura 1: Estrutura da membrana plasmática de um eritrócito com suas principais proteínas.

A sepse afeta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e reduz a deformabilidade dos eritrócitos, contribuindo para alterações no fluxo capilar e possíveis aprisionamentos e conseqüentemente lise celular. A associação da deformabilidade reduzida dos eritrócitos com acidose e hipotermia, juntamente com a coagulopatia, forma a tríade conhecida como o "triângulo da morte", um indicador sombrio de mau prognóstico no choque (MUADY et al,2016; KODAN et al, 2018; CHEN et al, 2023).

5.2. LEUCÓCITOS

O processo natural de quimiotaxia dos leucócitos para o tecido lesionado ocorre a partir da expressão de moléculas de lectinas que contribuem para a fixação dos leucócitos no endotélio em casos de ativação de uma resposta inflamatória local. Em condições fisiológicas., devido a pressão intravascular, forças de cisalhamento impede que os leucócitos ativados se aderem ao endotélio protegendo o tecido, sendo possível somente quando ocorre a expressão de moléculas de adesão durante uma lesão endotelial, que pode ser física ou mediada por toxinas bacterianas, que ativam nos leucócitos a partir da interação com algumas citocinas pró inflamatórias, moléculas de integrinas na membrana de linfócitos e macrófagos permitindo uma forte adesão (ZARBOCK & LEY, 2009; PLOPPA et al, 2010).

No caso da sepse, que é caracterizada por desencadear uma resposta hiperinflamatória generalizada, considerando o mecanismo discutido anteriormente sobre adesão leucocitária, entende-se que a adesão ocorrerá, também, de forma generalizada causando a disfunção séptica dos órgãos. Mas, estudos recentes demonstraram que ocorre o inverso, a ativação generalizada causa um *downregulation* na quimiotaxia. Curiosamente a ativação leucocitária e expressão de lectinas ocorre normalmente, mas acredita-se que a quimiotaxia reduzida possa estar associado à um mecanismo semelhante à resistência à endotoxinas bacterianas, onde as células endoteliais adquirem resistência

às toxinas bacterianas e reduzem a expressão de selectinas. (ZARBOCK & LEY, 2008; ZONNEVELD, MOLEMA & PLÖTZ, 2016)

Durante as primeiras horas da sepse células do sistema imunológico inato, como monócitos e neutrófilos, são a linha de frente do combate à infecção. Como os neutrófilos, naturalmente, já estão em grande quantidade na corrente sanguínea, eles se unem aos monócitos ativando a inflamação e quimiotaxia por meio da liberação de citocinas inflamatórias que desencadeiam, conseqüentemente, uma inflamação generalizada e um aumento significativo nos valores absolutos e relativos de neutrófilos. (SUKHACHEVA, 2020; SHEN et al, 2017)

Quando ativados, os neutrófilos se aderem às células endoteliais e liberam enzimas e metabólitos de oxigênio, causando danos no endotélio, aumento da permeabilidade capilar e liberação de mediadores inflamatórios. Apesar de sua função principal ser a eliminação de bactérias, em certas situações, a atividade excessiva de neutrófilos pode levar à falência dos órgãos. (YONA & JUNG, 2010; URRECHAGA, 2020)

Mas estudos recentes, demonstram que esse efeito hiperinflamatório pode causar uma falha na adesão dos neutrófilos devido aos altos níveis de proteínas de fase aguda, citocinas, radicais de oxigênio e óxido nítrico, o real papel desses componentes ainda precisam ser elucidados. No entanto, esses achados podem justificar o motivo de pacientes com sepse evoluir para quadros de leucopenia após um pico de leucocitose nas primeiras horas da sepse (ALVES-FILHO; SPILLER & CUNHA, 2010)

Devido à hiperestimulação dos polimorfonucleares, os neutrófilos, dependendo do estágio de inflamação, podem apresentar variações morfológicas características quando observados no esfregaço do sangue periférico, como granulações grosseiras aumentada, vacuolizações em casos de bacteremia, e também quadros de displasia celular,

como hiper ou hiposegmentação nuclear (Figura 2), núcleo em anel, corpos apoptóticos e inclusões citoplasmáticas como corpos de *döhle*, *howell-jolly-like* (Figura 3) (SALGADO et al, 2007; DE OLIVEIRA MARINHO et al, 2020; PINTO, MARQUES & CRISTINO, 2022).

Fonte adaptada: DE OLIVEIRA MARINHO et al, 2020.

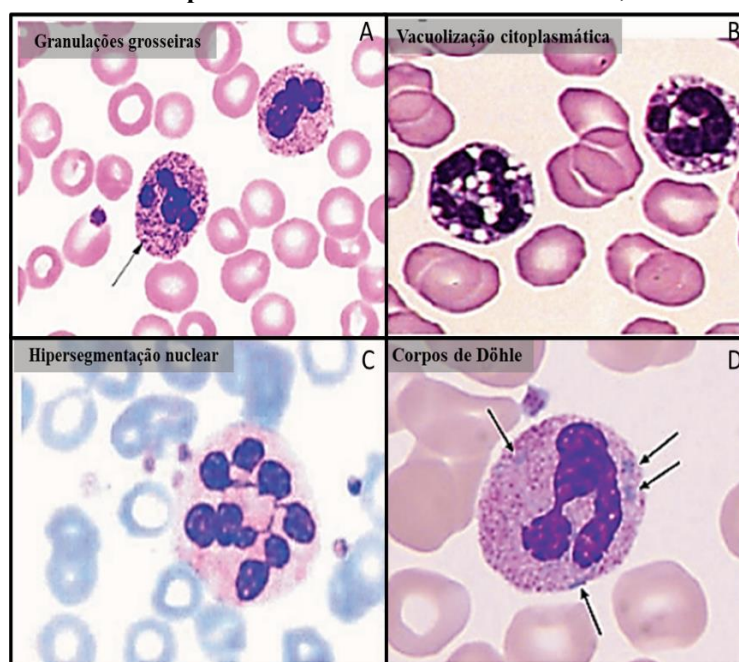


Figura 2: Alterações morfológicas nos neutrófilos na sepse. **A:** Ganulações grosseiras; **B:** Vacuolização citoplasmática; **C:** Hipersegmentação nuclear; **D:** Corpos de Döhle.

Fonte: PINTO, MARQUES & CRISTINO, 2022

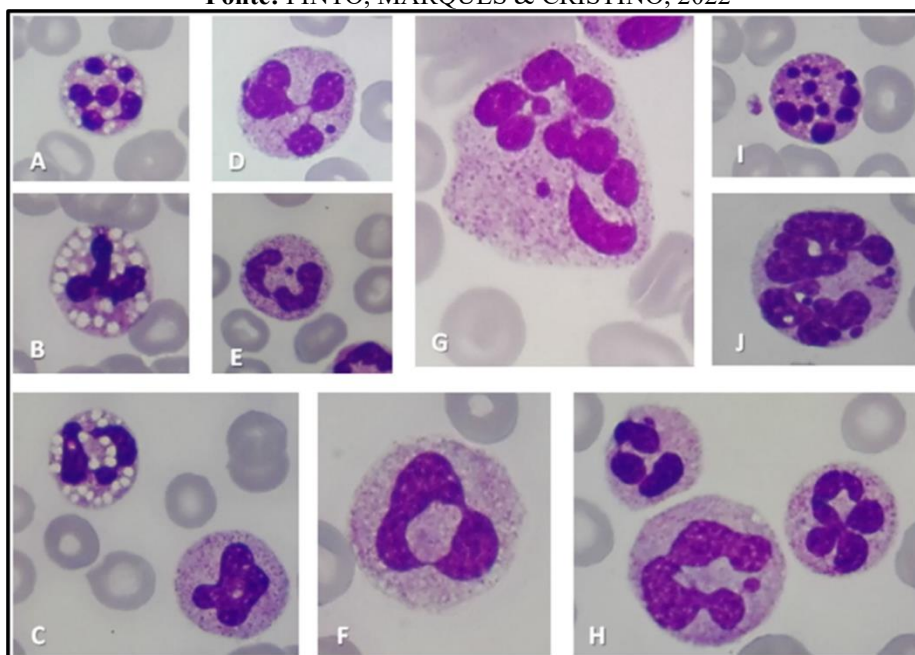


Figura 3: Alterações morfológicas nos neutrófilos na sepse. **A, B e C:** Neutrófilos com vacuolização citoplasmática; **D e E:** Corpos de *Howell-Jolly-like*; **C e F:** Núcleo em anel (*Donuts cell*); **I:** Corpos apoptóticos.

5.3. HEMOSTASIA E PLAQUETAS

O sistema de coagulação é uma rede complexa de proteínas, células endoteliais que desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade vascular. Quando ocorre uma lesão no revestimento dos vasos sanguíneos, os receptores plaquetários são expostos a moléculas como o fator de *von Willebrand* (VWF) e colágenos, levando à adesão e agregação das plaquetas formando placas no local da lesão. Além disso, o fator tecidual (TF) é exposto em resposta aos danos nos vasos, desencadeando uma cascata de reações que culmina na formação de um coágulo de fibrina. (LEVI & VAN DER POLL, 2017)

A trombina, produzida no processo de formação do coágulo, também atua como ativadora de células endoteliais e plaquetas, destacando uma interação complexa entre os componentes do sistema de coagulação. Na sepse, esse sistema é ativado e pode tornar-se desregulado, podendo evoluir para a coagulação intravascular disseminada (CIVD). A CIVD resulta na formação de coágulos de fibrina na microvasculatura e na prevenção da fibrinólise, o que prejudica a função dos órgãos ao restringir o fornecimento de oxigênio aos tecidos (IBA et al,2019; IBA & LEVY, 2020)

Estudos recentes demonstram que as redes de coágulo têm funções inesperadas durante a sepse e infecções graves, foram observadas colaborações entre neutrófilos e plaquetas, onde trombos formados via receptor *Toll-like 4* (TLR4) estimulam a rápida liberação de NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos) pelos neutrófilos, auxiliando na captura de patógenos na corrente sanguínea. Além disso, as proteases liberadas pelos neutrófilos podem induzir a coagulação e trombose como uma defesa intravascular do hospedeiro, um fenômeno conhecido como imunotrombose, que ajuda a limitar a infecção bacteriana (Figura 4) (SEMERARO et al, 2012; WILHELM et al, 2023).

Na sepse, a produção das plaquetas na medula óssea pode ser reduzida devido a condições pré-existentes ou à inibição causada por proteínas patogênicas, medicamentos ou mediadores inflamatórios (LEVI, 2010). Além disso, a vida útil das plaquetas e seu consumo/destruição estão associados aos eventos de ativação plaquetária já conhecidos como a CIVD e aos processos imunológicos. Outros fatores, como trombocitopenia causada por medicamentos, hemofagocitose, sangramento e hemodiluição, também podem desempenhar um papel importante na redução da contagem de plaquetas. É crucial destacar a necessidade de distinguir a trombocitopenia real de artefatos laboratoriais, como a pseudotrombocitopenia (DUSSE, VIEIRA & CARVALHO, 2004; SHI et al, 2017; ARDON-BOUNES et al, 2019).

Devido ao intenso consumo de plaquetas durante a sepse ou choque, ocorre um estímulo na trobocitopoiese para tentar compensar os níveis de plaquetas consumidas, logo, pode afetar diretamente sua morfologia, tamanho e função, o que possibilita acompanhar essa variações por meio dos parâmetros plaquetários liberados por aparelhos hematológicos e análise morfológica no esfregaço sanguíneo (LEVER, DAY & ISLAM,2017)

Fonte adaptada: BROWN & YIPP, 2022

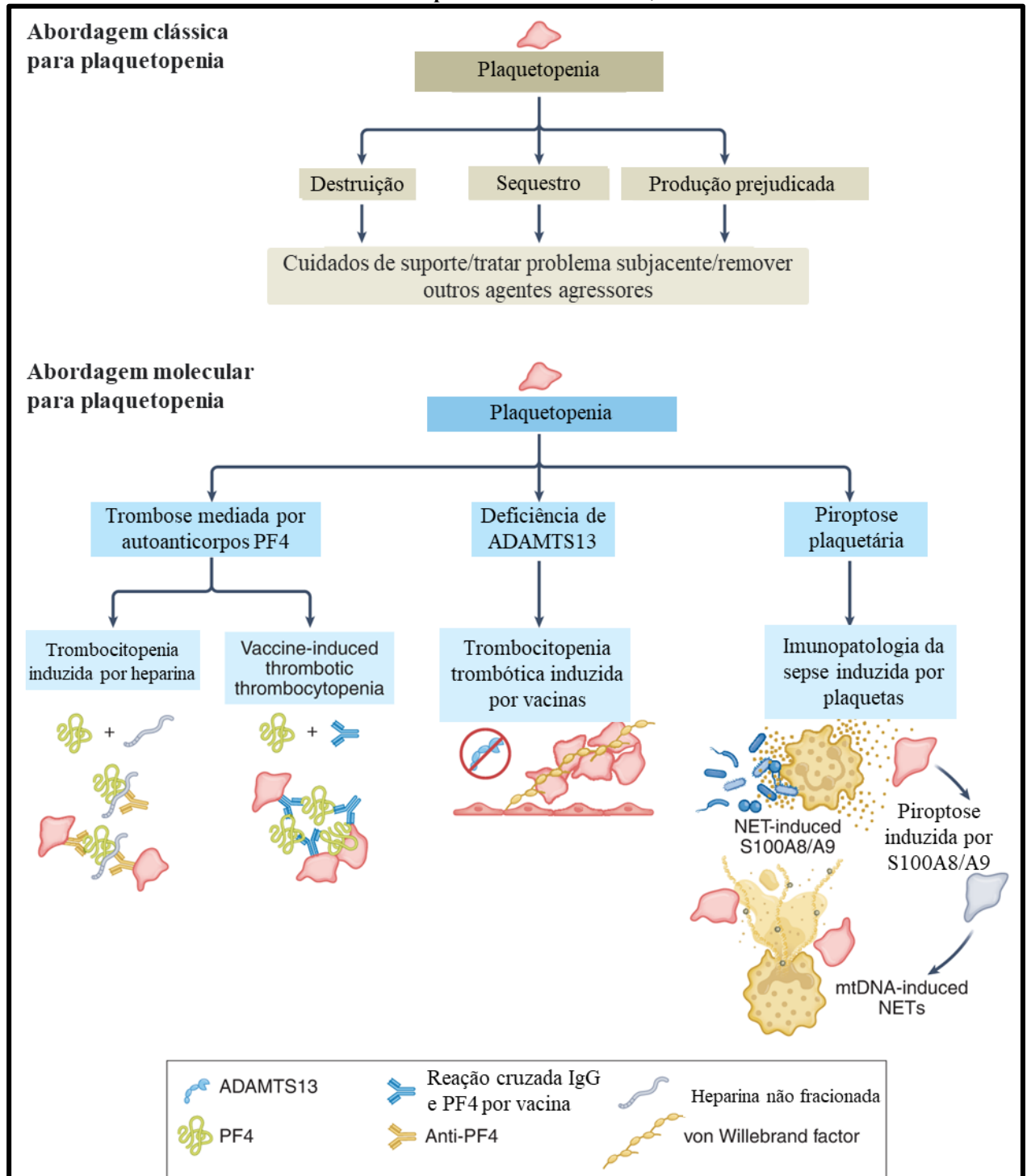


Figura 3: Diferentes mecanismos associados à plaquetopenia na sepse. **Piroptose:** tipo de morte celular programada associada à processos infecciosos. **S100 A8/A9:** proteínas imunomoduladores dos neutrófilos.

6. *HAEMATOLOGICAL SCORING SYSTEM (HSS)*

Com base no conhecimento construído sobre a fisiopatologia da sepse, sabemos que os principais sistemas envolvidos no processo é o imunológico e circulatório, logo, os parâmetros hematológicos e hemostáticos serão afetados precocemente. Considerando as dificuldades de se identificar precocemente a sepse, devido nas primeiras horas os sintomas clínicos serem sutis, principalmente em pacientes neonatais, a aplicação de um sistema de pontuação baseado em dados hematológicos pode auxiliar o médico ou o enfermeiro a identificar os primeiros sinais de infecção e/ou inflamação.

6.1. *SCORE DE RODWELL*

O escore de Rodwell tem como base avaliar uma escala de pontuação considerando 1 ponto para cada critério observado, os critérios são baseados em sete parâmetros hematológicos: 1) contagem total de leucócitos fora do padrão, 2) contagem total de neutrófilos (PMN) anormais, 3) elevação na contagem de PMN imaturos, 4) proporção aumentada de PMN imaturos em relação ao total, 5) proporção entre PMN imaturos e maduros igual ou superior a 0,3, 6) contagem de plaquetas igual ou inferior a 150.000/mm³ e 7) evidência de mudanças degenerativas significativas em PMNs (Tabela 1), ou seja, é realizada a contagem de glóbulos brancos e plaquetas, contagem diferencial dos leucócitos, contagem de eritroblastos (para corrigir a contagem global de leucócitos), avaliação da morfologia dos neutrófilos para alterações degenerativas (Figura 2 e 3) (RODWELL, LESLIE & TUDEHOPE, 1988).

Fonte: RODWELL, LESLIE & TUDEHOPE, 1988

Critério	Anormalidade	Pontuação
	$\leq 5.000/\mu\text{l}$	1
Contagem total de leucócitos	≥ 25.000 ao nascer	1
	≥ 30.000 — 12–24 horas	
	≥ 21.000 – Dia 2 em diante	
Contagem total de PMN	Nenhum PMN maduro visto	2
	Aumento diminuído	1
Contagem de PMN imaturos	Aumentou	1
Relação I:T PMN	Aumentou	1
Razão I:M PMN	$\geq 0,3$	1
Alterações degenerativas no PMN	Grânulos tóxicos/vacúolos citoplasmáticos	1
Contagem de plaquetas	$\leq 150.000/\mu\text{l}$	1

Tabela 1: Escala de pontos para os critérios avaliados no escore de Rodwell. **Valor de Referência (VR):** Contagem total de PMN — 1.800–5.400; Contagem de PMN imaturos – 600; Imaturo: proporção total de PMN – 0,120; Imaturo: proporção de PMN maduros — $\geq 0,3$. **PMN:** Polimorfonuclear.

Fonte: RODWELL, LESLIE & TUDEHOPE, 1988

Pontuação	Interpretação
≤ 2	Sepse é improvável
3 ou 4	Sepse é possível
≥ 5	Sepse ou infecção é muito provável

Tabela 2: Interpretação das pontuações e seus respectivos resultados.

A aplicação na rotina do escore de Rodwell permite reduzir os riscos da administração desnecessária e prolongada de antibióticos. Nesse caso, os testes laboratoriais desempenham um papel crucial ao auxiliar os médicos no diagnóstico de sepse, sendo de grande importância nesse contexto avaliar o índices ranqueados no sistema de avaliação proposto por Rodwell, Leslie & Tudehope (1988).

Ao avaliar isoladamente os parâmetros da Tabela 1, Narasimha & Harendra Kumar (2011) demonstraram que a relação neutrófilos imaturos/neutrófilo total (I/T ratio) e alterações morfológicas e inclusões citoplasmáticas foram os parâmetros com maior desempenho diagnóstico para sepse, a índice de neutrófilo imaturo/neutrófilo maduro (I/M ratio) teve alta sensibilidade para o diagnóstico.

A plaquetopenia associada a sepse também foi avaliada, e apresentou um ótimo desempenho para o prognóstico, onde um níveis mais baixo de plaquetas (PLT) indicam mau prognóstico para o paciente (NARASIMHA & HARENDRA KUMAR, 2011). Estudos recentes também demonstraram um ótimo desempenho dos índices plaquetários (PLT, *Platelet Distribution Width* (PDW), volume médio de plaquetas (VPM)) para o diagnóstico, prognóstico de gravidade e mortalidades, indicando ser ótimas ferramentas a ser utilizadas para um diagnóstico precoce da sepse (GUCLU, DURMAZ & KARABAY, 2013; CATAL et al, 2014; AYDIN et al, 2014; KIM et al, 2015; ZHANG et al, 2015; LU et al, 2016; SHARMA et al, 2023).

6.2. *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE COUNT RATIO (NLCR)*

A relação neutrófilo-linfócito (NLR) tornou-se uma ferramenta útil em diversas áreas da medicina como um marcador acessível e confiável da resposta imunológica a diferentes estímulos, sejam infecciosos ou não. Esta relação dinâmica entre neutrófilos e linfócitos no sangue circulante permite avaliar o equilíbrio entre a resposta imune celular inata, representada pelos neutrófilos, e a resposta adaptativa, representada pelos linfócitos, durante estados patológicos e doenças. O estresse celular causado por uma atividade inflamatória, por exemplo na sepse, eleva os níveis de neutrófilos e reduzem os de linfócitos aumentando a taxa de NLR. Os valores normais de NLR ficam entre 1-2, enquanto valores acima de 3,0 e abaixo de 0,7 em adultos são considerados patológicos (Figura 4) (ZAHOREC, 2001; ZAHOREC, 2021).

Na sepse, a NLR tem se destacado como um marcador importante para o prognóstico de gravidade e mortalidade e diagnóstico precoce sensível, com valor preditivo e prognóstico robusto, sendo útil na estratificação e diagnóstico de infecção sistêmica, sepse e choque. Devido a facilidade, baixo custo e alta sensibilidade da NLR, ela pode ser incorporada como um parâmetro de rotina em diversos departamentos

médicos permitindo a identificação precoce de processos patológicos e auxiliando no monitoramento junto ao sistema clínico SOFA (*Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*) de pacientes suspeitos ou em risco de sepse (FARKAS, 2020).

Fonte adaptada: FORGET et al, 2017.

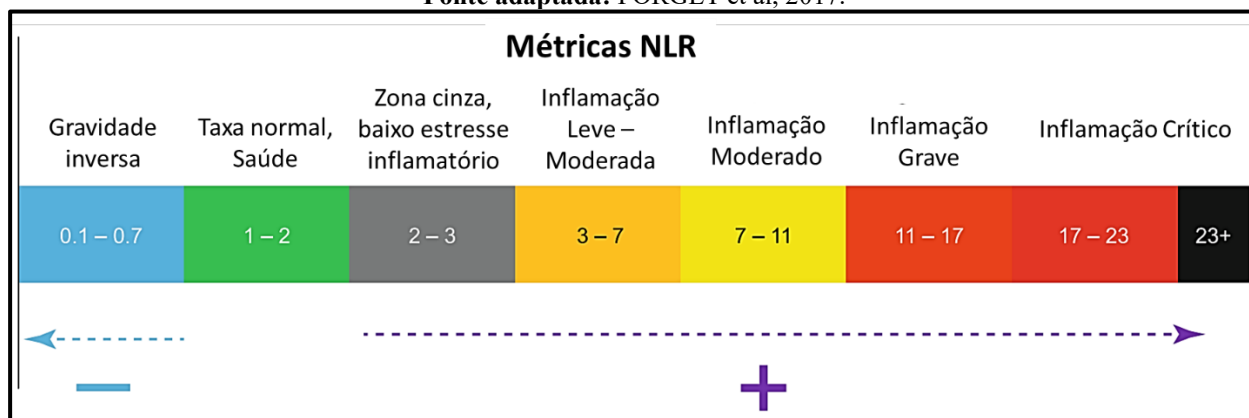


Figura 4: Interpretação do índice neutrófilo-linfócito (NLR). **Zona cinzenta (NLR: 2,3 – 3,0):** associada à hipertensão ou estresse latente, subclínico ou de baixo grau; **Inflamação leve a moderada (NLR: 3 e 7) e Inflamações moderadas a graves (NLR: 7 – 11):** associada à infecções sistêmicas, sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS); **Inflamações graves (NLR: 11 – 17):** associada à inflamações grave, infecção, sepse grave e bacteremia; **Ponto Crítico de inflamação: (NLR: 17 e 23):** indicam uma ocorrência imunoinflamatória crítica e um estresse de alta intensidade, como ocorre em casos de choque séptico e traumas múltiplos. **OBS:** NLR >23, é indicativo de estresse sistêmico ou suprafisiológico, comumente observado em situações como politrauma, cirurgias de grande porte e estágios avançados de câncer terminal.

Alterações na NLR podem preceder os sintomas clínicos, sendo afetado logo nas primeiras seis horas após o processo inflamatório se iniciar (ZAHOREC, 2001), alertando os médicos para a progressão das condições patológicas. Em resumo, a NLR representa um novo marco na avaliação da ativação do sistema imunológico celular e na compreensão da biologia da inflamação, desempenhando um papel fundamental no diagnóstico precoce da sepse. Vale ressaltar que a NLR é uma métrica útil para avaliar doenças agudas, sendo que em muitos casos de choque séptico precoce, o NLR pode ser o único indicador que reflete com precisão a gravidade da doença de forma independente à outros índices (FORGET et al, 2017; CAN et al, 2018; DJORDJEVIC et al, 2018).

Estudos prospectivos demonstraram que a NLR pode ser uma ferramenta eficaz para o diagnóstico de sepse grave e choque séptico, sendo superior a alguns outros marcadores como a proteína C reativa (PCR) (DURSUN, OZSOYLU & AKYILDIZ, 2018). A NLR também ganha destaque quando comparada ao desempenho do parâmetro

WBC (contagem global de glóbulos brancos) considerando que quanto maior o estresse inflamatório mais a NLR irá aumentar, diferente do WBC que pode aumentar ou diminuir seus valores a depender da resposta imune do indivíduo (OMRAN et al, 2018; MANOHAR et al, 2018; CAN et al, 2018; WESTERDIJK et al, 2019).

7. ÍNDICES HEMATOLÓGICOS

7.1. *ÍNDICE DE FRAÇÃO DE PLAQUETAS IMATURAS (IPF)*

As plaquetas têm um papel fundamental na defesa do corpo contra infecções, atuando como ponte entre os processos de inflamação e coagulação. Elas interagem com receptores específicos, como os receptores *Toll-like*, que permitem detectar e responder a infecções bacterianas, liberando citocinas e quimiocinas em resposta a esses invasores. Ao mesmo tempo, quando o corpo reage à infecção com respostas pró-inflamatórias, isso desencadeia uma cascata de coagulação, levando à produção abundante de trombina, que é uma molécula extremamente ativa nas placas. Essas placas ativadas interagem com outras células, como leucócitos e células endoteliais, e fornecem uma superfície necessária para o processo de coagulação. No entanto, essa ativação pode levar ao consumo de placas, resultando em trombocitopenia. (ABE et al, 2006; CREMER et al, 2013)

Recentemente, uma nova tecnologia comercial na forma de análise hematológica automatizada foi desenvolvida para medir a fração de plaquetas imaturas (IPF). Uma das principais vantagens da medição do IPF é que ela pode ser realizada automaticamente por meio de um teste laboratorial altamente reprodutível, tornando-se parte integrante dos exames de rotina de hemograma. A IPF tem se mostrado uma alternativa confiável às plaquetas reticuladas para avaliar o aumento na produção de plaquetas, sendo um importante indicador de consumo/destruição plaquetário, comum na fisiopatologia da sepse e choque. Sabemos os primeiros sinais de ativação da inflamação é a lesão

endotelial que ativa imediatamente fatores de coagulação, conseqüentemente, ocorre o consumo ou sequestro das plaquetas (BRIGGS et al, 2004; ABE et al, 2006)

Estudos comprovam que a o uso da IPF como indicador de sepse e preditor de mortalidade tem um ótimo desempenho, sendo uma ferramenta robusta com potencial diagnóstico a ser aplicado na rotina de unidades de emergência e de terapia intensiva (UTI), Cremer et al (2013), demonstraram que valores aumentados de IPF indicam supressão da megacariocitopoiese sendo forte indicador de mortalidade considerando que os indivíduos que tiveram altos níveis de IPF e baixa de plaquetas (PLT) evoluíram à óbito. Posteriormente esses achados foram corroborados por Muronoi et al (2016) e Enz Hubert et al (2015), ambos resultados demonstraram alta acurácia diagnóstica.

8. CONCLUSÃO

A sepse é uma preocupação constante nas unidades hospitalares, onde todos os profissionais da equipe multidisciplinar e o médico trabalham arduamente para identificar precocemente os sinais de sepse. Mas sabemos que é um grande desafio identificar sepse apenas pelos sinais clínicos. Logo, a correta interpretação dos parâmetros hematológicos permite um manejo de qualidade do indivíduo séptico, pois esses parâmetros são sensíveis às ações inflamatórias observadas na sepse e se alteram previamente aos sinais orgânicos. A aplicação dos sistemas de escore hematológico na rotina dos cuidados de pacientes com risco de desenvolver sepse pode ser uma ferramenta fundamental para reduzir os altos índices de mortalidade associado à sepse.

9. REFERÊNCIAS

- ABE, Y. et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thrombosis research*. vol. 118,4 : 463-9, 2006.
- ALBERTI, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*, 28, 108-121, 2002.
- ALVES-FILHO, J.C.; SPILLER, F. & CUNHA, F. Q. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock*, v. 34, n. 7, p. 15-21, 2010.
- ANAYA-PRADO, R. et al. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 317-323, 2017.
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*, 29(7), 1303-1310, 2001.
- ARORA, J.; MENDELSON, A. A. & FOX-ROBICHAUD, A. Sepsis: Network pathophysiology and implications for early diagnosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 324.5: R613-R624, 2023.
- AYDIN, B. et al. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis. *Indian journal of pediatrics*. vol. 81,12: 1342-6, 2014.
- BATEMAN, R. M. et al. The effect of sepsis on the erythrocyte. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1932, 2017.
- BLEAKLEY, G.; COLE, Mark. Recognition and management of sepsis: the nurse's role. *British Journal of nursing*, v. 29, n. 21, p. 1248-1251, 2020.
- BLEAKLEY, Greg; COLE, Mark. Recognition and management of sepsis: the nurse's role. *British Journal of nursing*, v. 29, n. 21, p. 1248-1251, 2020.
- BRIGGS, C. et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *British journal of haematology*. vol. 126,1 : 93-9, 2004.
- BROWN, L. & YIPP, B. G. Inflammatory platelet death drives sepsis. *Nature Cardiovascular Research*, v. 1, n. 8, p. 689-690, 2022.
- CAN, E. et al. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. vol. 40,4: e229-e232, 2018.
- CATAL F. et al. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab*. 60(7):1193-1200, 2014.
- CHEN, Y. et al. The correlation of hemoglobin and 28-day mortality in septic patients: secondary data mining using the MIMIC-IV database. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2023.

CONROY, B. S. et al. Staphylococcus aureus heme and siderophore-iron acquisition pathways. *Biometals*, v. 32, p. 409-424, 2019.

CREMER, M. et al. A baixa fração de plaquetas imaturas sugere diminuição da megacariopoiese em neonatos com sepse ou enterocolite necrosante. *J Perinatol.* 33 , 622–626, 2013.

DE OLIVEIRA MARINHO, A. L. M. et al. Principais alterações qualitativas e distúrbios benignos dos neutrófilos: uma revisão de literatura. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO*, v. 4, n. 3, p. 34-34, 2020.

DELANO, M. J. & WARD, P. A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological reviews*, 274(1), 330-353, 2016.

DELANO, M. J. et al. A mobilização de neutrófilos da medula óssea durante a sepse polimicrobiana depende da sinalização do CXCL12. *J. Imunol.* 187 (2), 911–918, 2011.

DJORDJEVIC, D. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia?. *Mediators of inflammation*. vol. 2018 3758068, 2018.

DURSUN, A., OZSOYLU, S. & AKYILDIZ, B. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pak J Med Sci.* 34(4):918-922, 2018.

DUSSE, L. M. S. A., VIEIRA, L. M., & CARVALHO, M. D. G. Pseudotrombocitopenia. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, 40, 321-324, 2004.

ENZ HUBERT, R. M. et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific reports*. vol. 5 8019, 2015.

FARKAS J. D. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis. (Suppl 1):S16-S21*, 2020.

FARKAS, J. D. The complete blood count to diagnose septic shock. *Journal of thoracic disease*, 12(Suppl 1), S16, 2020.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. vol. 193,3 : 259-72, 2016.

FORGET, P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC research notes* . vol. 10,1 12, 2017.

FURZE, R. C. & RANKIN, S.M. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology* 125(3):281-288, 2008.

GUCLU, E.; DURMAZ, Y. & KARABAY, O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African health sciences*, 13.2: 333-338, 2013.

HACK, C. E., et al. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infection and immunity*, 60(7), 2835-2842, 1992.

HSIEH, C. C. et al. Sepsis correlated with increased erythrocyte Na⁺ content and Na⁺-K⁺ pump activity. *Journal of biomedical science*, 10(4), 389-395, 2003.

IBA, T. & LEVY, J. H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology*, v. 132, n. 5, p. 1238-1245, 2020.

IBA, T. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of intensive care*, v. 7, p. 1-13, 2019.

ILLNER, H. & SHIRES, G. T. Changes in sodium, potassium, and adenosine triphosphate contents of red blood cells in sepsis and septic shock. *Circulatory Shock*, 9(3), 259-267, 1982.

JACOBI, J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59(suppl_1), S3-S8, 2002.

JANSMA, et al. 'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis. *BMC anesthesiology*, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2015.

JEKARL, D. W., et al. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53.4: 575-581, 2015.

KEELEY A, et al. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists, *Postgraduate Medical Journal*, v. 93, n. 1104, p. 626-634, 2017.

KHARRAT, A & JAIN, A. Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. *Pediatric Research*, 91.2: 413-424, 2022.

KIM, J. Y. et al. Clinical significance of platelet-associated hematological parameters as an early supplementary diagnostic tool for sepsis in thrombocytopenic very-low-birth-weight infants. *Platelets*. vol. 26,7: 620-6, 2015.

KODAN, L. R. et al. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname. *PLoS One*, v. 13, n. 7, p. e0200281, 2018.

KOZLOV, A. V. & GRILLARI, J. Pathogenesis of multiple organ failure: the impact of systemic damage to plasma membranes. *Frontiers in Medicine*, 9, 806462, 2022.

LABIB, A. Sepsis care pathway 2019. *Qatar medical journal*, v. 2019, n. 2, p. 4, 2019.

LEVER, E., DAY, J. & ISLAM, M. Septicaemia, thrombocytopenia and thrombosis. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(8), 468-469, 2017.

LEVI, M. & VAN DER POLL, T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis research*, v. 149, p. 38-44, 2017.

- LEVI, M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hämostaseologie*, 30(01), 10-16, 2010.
- Liu, D. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*, 9(1), 1-19, 2022.
- LU, Q. et al. Are Global Coagulation and Platelet Parameters Useful Markers for Predicting Late-Onset Neonatal Sepsis?. *Clinical laboratory*. vol. 62,1-2: 73-9, 2016.
- MA, Y. et al. The bidirectional interactions between inflammation and coagulation in fracture hematoma. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, v. 25, n. 1, p. 46-54, 2019.
- MANOHAR, V. et al. The Eminence of Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Predicting Bacteremia for Community-acquired Infections at an Emergency Medicine Department in a Tertiary Care Setting. *Journal of emergencies, trauma, and Shock*. vol. 11,4: 271-275, 2018.
- MUADY, G. F. et al. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. *BMC Infectious Diseases*, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016.
- MURONOI, T. et al. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis research*. vol. 144 : 169-75, 2016.
- NARASIMHA, A. & HARENDRA KUMAR, M. L. Significance of hematological scoring system (HSS) in early diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 27, 14-17, 2011.
- NEDEVA, C., MENASSA, J., & PUTHALAKATH, H. Sepsis: inflammation is a necessary evil. *Frontiers in cell and developmental biology*. 7, 108, 2019.
- OMRAN, A. et al. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *Jornal de pediatria*. vol. 94,1: 82-87, 2018.
- PINTO, M. P. B.; MARQUES, G. & CRISTINO, J. M. Not only but also: macropolycytes in sepsis by *Serratia marcescens*. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. 614-615, 2022.
- PLOPPA, A. et al. Mechanisms of leukocyte distribution during sepsis: an experimental study on the interdependence of cell activation, shear stress and endothelial injury. *Critical care*, 14(6), 1-13, 2010.
- RODWELL, R. L., LESLIE, A. L. & TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of pediatrics*, 112(5), 761-767, 1988.
- ROSENFELD, R. Hemograma. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, p. 244-244, 2012.
- SAIED, D. A. Can we rely on the neutrophil left shift for the diagnosis of neonatal sepsis? Need for re-evaluation. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 66(1), 22-27, 2018.

SALGADO, D. N. S. et al. Importância da presença de granulações tóxicas para o diagnóstico hematológico de septicemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, p. 373-377, 2007.

SEELY, A.J., PASCUAL, J.L & CHRISTOU N.V. Science review: cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance. *Crit Care*. 7(4):291-307, 2003.

SEMERARO N. et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 129 :290–5, 2012.

SHARMA, D. J et al. Utility of Platelet Indices as a Predictive Marker in Sepsis: An Observational Study From North East India. *Cureus*. vol. 15,4 e38095, 2023.

SHEN, X.F. et al. Desregulação de neutrófilos durante a sepse: uma visão geral e atualização. *J. Célula Mol. Med*. 21 (9), 1687–1697, 2017.

SHI, X. et al. Transient appearance of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a postoperative patient with sepsis: A case report. *Medicine*, 96(11), 2017.

SILVA, E. P. M. de A. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) . *Crit Care*. 8(4):R251-R260, 2004.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Sepse: atualidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23: 207-216, 2011.

SPOONER, C. E., MARKOWITZ, N. P., & SARAVOLATZ, L. D. The role of tumor necrosis factor in sepsis. *Clinical immunology and immunopathology*, 62(1), S11-S17, 1992.

STRIETER, R. M.; KUNKEL, S. L. & BONE, R. C. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Critical care medicine*, v. 21, n. 10 Suppl, p. S447-63, 1993.

SUKHACHEVA, E. A. The role of monocytes in the progression of sepsis. *Blog-Latest News*. Ago. de 2020. Acesso em: 31/08/2023. Disponível em: <<https://clinlabint.com/the-role-of-monocytes-in-the-progression-of-sepsis/>>.

URRECHAGA, E.. Reviewing the value of leukocytes cell population data (CPD) in the management of sepsis. *Annals of Translational Medicine*, v. 8, n. 15, 2020.

VAN DIJK, M. C.; DE KRUIJFF, R. M.; HAGEDOORN, P. The Role of Iron in *Staphylococcus aureus* Infection and Human Disease: A Metal Tug of War at the Host—Microbe Interface. *Frontiers in cell and developmental biology*, v. 10, p. 857237, 2022.

VARDON-BOUNES, F. R. et al. Platelets are critical key players in sepsis. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3494, 2019.

WESTERDIJK, K. et al. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PloS one* vol. 14,2 e0212861. 27, 2019

WILHELM, G. et al. The Crossroads of the Coagulation System and the Immune System: Interactions and Connections. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12563, 2023.

YONA, S. & JUNG, S. Monocytes: subsets, origins, fates and functions. *Current opinion in hematology*, v. 17, n. 1, p. 53-59, 2010.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. vol. 102,1: 5-14, 2001.

ZARBOCK, A. & LEY, K. Neutrophil adhesion and activation under flow. *Microcirculation*, 16(1), 31-42, 2009.

ZARBOCK, A. & LEY, K. Mechanisms and consequences of neutrophil interaction with the endothelium. *The American journal of pathology*, 172(1), 1-7, 2008.

ZHANG, S. et al. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chinese medical journal*. vol. 128,15: 2012-8, 2015.

ZONNEVELD, R.; MOLEMA, G. & PLÖTZ, F. B. Analyzing neutrophil morphology, mechanics, and motility in sepsis: options and challenges for novel bedside technologies. *Critical care medicine*, v. 44, n. 1, p. 218-228, 2016.