

Avaliação das relações neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos em pacientes hospitalizados com COVID-19

Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets-to-lymphocyte ratio in COVID-19 hospitalized patients

Alice Pedrosa Ribas-de Souza¹, Danielle Cristyane Kalva¹

¹ Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Ponta Grossa, PR, Brasil.

Resumo

Introdução: A pandemia causada pela COVID-19 tornou-se uma crise de saúde pública mundial. O novo coronavírus é responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave, SARS-Cov-2. As relações neutrófilos/linfócitos (RNL) e plaquetas/linfócitos (RPL), obtidas do hemograma, têm sido associadas à progressão da infecção pelo coronavírus, sendo utilizadas como um sinal de alerta precoce para a gravidade da infecção. Neste contexto, torna-se importante investigar a RNL e a RPL com o comprometimento pulmonar dos pacientes com COVID-19 para garantir intervenções específicas, reduzindo assim a morbimortalidade desses indivíduos. **Objetivo:** Analisar a RNL e a RPL na admissão hospitalar de pacientes com COVID-19, de acordo com o grau de comprometimento pulmonar. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo de caso controle, com avaliação dos hemogramas obtidos do laboratório do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG). Foram obtidos os resultados de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas dos hemogramas na admissão hospitalar dos pacientes. Os pacientes com COVID-19 foram alocados em dois grupos: Grupo 1) Comprometimento pulmonar <50% e Grupo 2) Comprometimento pulmonar >50%. **Resultados:** Houve diminuição significativa de linfócitos, assim como aumento significativo de leucócitos, neutrófilos, RNL e RPL para o grupo com comprometimento pulmonar igual ou superior a 50%. **Conclusão:** As RNL e RPL podem auxiliar na avaliação de gravidade da doença, sendo biomarcadores importantes para a prática clínica, de baixo custo, fácil acesso e rápido resultado.

Palavras-chave: Coronavírus. SARS-CoV-2. Biomarcadores.

Abstract

Introduction: The pandemic caused by COVID-19 has become a global public health crisis. The new coronavirus is responsible for causing the severe acute respiratory syndrome, SARS-Cov-2. The neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte (PLR) ratios, obtained from the blood count, have been associated with the progression of coronavirus infection, being used as an early warning sign for the severity of the infection. In this context, it becomes important to investigate the NLR and the PLR with the pulmonary impairment of patients with COVID-19 to ensure specific interventions, thus reducing the morbidity and mortality of these individuals. **Objective:** To analyze the NLR and PLR at hospital admission of patients with COVID-19, according to the degree of pulmonary impairment. **Material and Methods:** A case-control study was carried out, with an evaluation of blood counts obtained from the laboratory of the Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG). The results of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and platelets were obtained from the blood counts at the patients hospital admission. Patients with COVID-19 were allocated into two groups: Group 1) Pulmonary impairment < 50% and Group 2) Pulmonary impairment > 50%. **Results:** There was a significant decrease in lymphocytes; as well as a significant increase in leukocytes, neutrophils, NLR and PLR for the group with pulmonary involvement equal to or greater than 50%. **Conclusion:** NLR and PLR can assist in assessing disease severity, being essential biomarkers for clinical practice, with low cost, easy access, and quick results.

Keywords: Coronavirus. SARS-CoV-2. Biomarkers.

Correspondência

Danielle Cristyane Kalva

E-mail: danikalva@uepg.br

Recebido em 21/11/2022 | Aprovado em 26/01/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300086

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), associada à patologia denominada COVID-19 (do inglês *coronavirus disease 2019*), tornou-se uma crise de saúde pública mundial.⁽¹⁾

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta uma ampla variação nos seus aspectos clínicos, podendo variar de uma infecção assintomática ou apresentar sinais e sintomas inespecíficos, semelhantes à gripe, como febre, tosse, tosse seca e fadiga, pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e até uma disfunção de múltiplos órgãos com alta morbidade e mortalidade.⁽²⁾

O modo de infecção do SARS-Cov-2 é muito semelhante ao do SARS-CoV que invade as células humanas ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), podendo não só se manifestar no sistema respiratório, como também de forma sistêmica, incluindo múltiplos sistemas, como cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e imunológico. Com a progressão dos dias da infecção ocorre uma descarga de manifestações clínicas, em que há aumento sistêmico de mediadores inflamatórios e citocinas que podem ser denominados como uma “tempestade de citocinas”.⁽³⁾

O comprometimento pulmonar do paciente com COVID-19 em sua maioria das vezes é leve a moderado, porém pode ser encontrado de forma mais grave em pacientes idosos e em pessoas com comorbidades como *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares. Exames adicionais, para a verificação da gravidade das condições do paciente são, portanto, necessários.⁽⁴⁾

Diversos estudos demonstram o potencial uso de dados derivados do hemograma, como a relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e a relação plaquetas/linfócitos (RPL), no manejo da COVID-19, que tem grande impacto no sistema hematopoiético. Por exemplo, a presença de linfopenia, definida como um valor de linfócitos abaixo da referência e pode ser considerada um achado laboratorial fundamental.⁽⁵⁾

Com o decorrer da doença a contagem de linfócitos e dos marcadores inflamatórios pode auxiliar na identificação de pacientes em estado grave, visto serem considerados marcadores importantes para aqueles que necessitam de um tratamento intensivo. A neutrofilia é muito comum em pacientes que estão sendo acompanhados na UTI (Unidade

de Terapia Intensiva), indicando um valor de neutrófilos superior em relação aos pacientes que não estão na terapia intensiva.⁽⁵⁾ Deve ser ressaltado que pacientes com a COVID-19 e que apresentam valores aumentados para RNL, no momento da admissão hospitalar, estão mais propensos a desenvolver a forma grave da doença.⁽⁶⁾

No que se refere às RPL, valores elevados indicam uma resposta inflamatória alta e pior prognóstico, quanto maior o nível de RPL em pacientes graves, maior é a sugestão da “tempestade de citocinas”.⁽⁶⁾ As plaquetas podem ser utilizadas como um biomarcador, pois elas têm participação muito ativa na resposta imune e desempenham diversos papéis fisiológicos importantes, por exemplo, na coagulação, imunidade e resposta inflamatória. Diversas infecções virais são interligadas com trombocitopenia. Os valores absolutos de plaquetas e linfócitos podem ser usados como indicadores sensíveis no monitoramento da infecção.⁽⁵⁾

Portanto, avaliar a interligação das relações neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos com o comprometimento pulmonar dos pacientes com COVID-19 torna-se importante para garantir intervenções específicas e, conseqüentemente, reduzir a morbimortalidade desses indivíduos.

Desta forma, o objetivo principal do estudo foi analisar as relações neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na admissão hospitalar de pacientes com COVID-19, de acordo com o grau de comprometimento pulmonar.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caso controle, com avaliação dos resultados dos hemogramas obtidos da rotina do laboratório do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), localizado no município de Ponta Grossa – Paraná.

Como critérios de inclusão no estudo, consideraram-se os pacientes com diagnóstico de COVID-19, definido por RT-PCR (Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa) positivo em esfregaço nasofaríngeo, independentemente do tempo da admissão e idade igual ou acima de 18 anos.

Foram obtidos dados demográficos e informações clínicas dos pacientes, como idade, sexo, presença de comorbidades, local de internamento (enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva – UTI), comprometimento pulmonar (avaliado por meio da tomografia computadorizada), medicamentos utilizados, intubação orotraqueal, tempo de internamento e desfecho final (alta ou óbito).

Posteriormente, foram obtidas a contagem absoluta de neutrófilos, contagem absoluta de linfócitos, a contagem absoluta de plaquetas e os leucócitos totais dos hemogramas processados no equipamento automatizado Sysmex® XN-1000 (Kobe, Japão) na admissão hospitalar dos pacientes selecionados para o estudo.

A relação neutrófilos/linfócitos (RNL) foi calculada dividindo a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos do sangue periférico. A relação plaquetas/linfócitos (RPL) foi calculada dividindo a contagem de plaquetas pela contagem absoluta de linfócitos do sangue periférico.

Os pacientes com COVID-19 foram alocados em dois grupos: Grupo 1) Comprometimento pulmonar <50% e Grupo 2) Comprometimento pulmonar ≥50%.

Na análise estatística foi verificada a normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis idade, tempo de internamento, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, RNL e RPL não apresentaram distribuição normal, os resultados foram descritos por meio de mediana e intervalo interquartil. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas em número e percentual (%) e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste de Qui-Quadrado (χ^2) e/ou pelo teste Exato de Fisher, quando necessário. Os dados foram analisados pelo programa SPSS Statistics 20® (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e o nível de significância utilizado foi $p < 0,05$.

ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê Científico do HURCG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Parecer nº 4.825.617. Como esta investigação se baseou em coleta de dados preexistentes, não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Foram avaliados 204 pacientes com COVID-19, sendo que 92 (45%) apresentaram comprometimento pulmonar abaixo de 50% e 112 (55%) igual ou acima de 50% (Tabela 1). Também constam nessa tabela as características demográficas e clínicas dos pacientes avaliados no estudo. Não houve diferença estatística para idade, sexo e presença de comorbidades entre os grupos avaliados no estudo (Tabela 1).

A maior parte dos pacientes com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% estavam internados em UTI, com intubação orotraqueal e apresentaram o maior tempo de internamento, sendo que 26,79% evoluíram para óbito (Tabela 1).

Com relação aos medicamentos, não houve diferença na utilização dos imunossupressores e anticoagulantes entre os grupos avaliados no estudo; no entanto, houve maior frequência do uso de antibióticos nos pacientes com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% (Tabela 1).

Os resultados na admissão hospitalar da análise hematólógica para os grupos do estudo estão apresentados na Tabela 2. Com relação à comparação entre os grupos, houve redução significativa da contagem absoluta de linfócitos, assim como aumento significativo da contagem total de leucócitos e da contagem absoluta de neutrófilos para o grupo com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% (Tabela 2).

As relações RNL e RPL entre os grupos do estudo estão representadas nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Para RNL, o grupo com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% demonstrou valores medianos de 12,6 (7,8 a 20,7) com aumento significativo ($p < 0,001$) em relação ao grupo com comprometimento pulmonar abaixo de 50%, que apresentou valores medianos de 8,8 (5,8 a 12,6) (Figura 1).

Em relação às RPL, foi demonstrado aumento significativo ($p = 0,002$) para o grupo com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% em relação ao grupo com comprometimento pulmonar abaixo de 50%, com valores medianos de 250 (180 a 331) *versus* 312 (221 a 446) (Figura 2).

Tabela 1

Características demográficas e clínicas dos pacientes com Covid-19, de acordo com os grupos avaliados no estudo

Variáveis	Comprometimento pulmonar < 50% (n=92)	Comprometimento pulmonar ≥ 50% (n=112)	Valor de p
Idade, anos	57 (40-70)	49 (39-61)	0,085
Sexo, n (%)			
Feminino	41 (44,57)	50 (44,64)	
			0,896
Masculino	51 (55,43)	62 (55,36)	
Comorbidades, n (%)			
Doença cardiovascular	09 (9,78)	12 (10,71)	0,989
Obesidade	11 (11,96)	14 (12,5)	0,923
Diabetes mellitus	23 (25,00)	25 (22,32)	0,777
DPOC	05 (5,43)	07 (6,25)	0,958
Hipertensão arterial	38 (41,30)	46 (41,07)	0,939
AVC prévio	01 (1,09)	03 (2,68)	0,630
AVE	02 (2,17)	03 (2,68)	0,998
Ausência	31 (33,70)	49 (43,75)	0,187
Local de internamento, n (%)			
UTI	30 (32,61)	74 (66,07)	<0,001*
Clínica	62 (67,39)	38 (33,93)	
Intubação orotraqueal, n (%)	28 (30,43)	74 (66,07)	<0,001*
Tempo de internamento, dias	09 (5-18)	23 (11-34)	<0,001*
Desfecho final, n (%)			
Alta	80 (86,96)	82 (73,21)	0,025*
Óbito	12 (13,04)	30 (26,79)	
Medicamentos, n (%)			
Imunossupressores	84 (91,30)	99 (88,39)	0,120
Anticoagulante	90 (97,83)	111 (99,11)	0,590
Antibiótico	42 (45,65)	84 (75,00)	<0,001*

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. AVC, acidente vascular cerebral. AVE, acidente vascular encefálico. UTI, unidade de terapia intensiva. *diferença estatística entre os grupos, p<0,05.

Tabela 2

Parâmetros hematológicos na admissão hospitalar dos pacientes com Covid-19, de acordo com os grupos avaliados no estudo

Parâmetros	Comprometimento pulmonar < 50% (n=92)	Comprometimento pulmonar ≥ 50% (n=112)	Valor de p
Leucócitos (células/ μ L)	8.195 (5.970 - 12.190)	9.770 (7.365 - 12.955)	0,035*
Neutrófilos (células/ μ L)	6.995 (4.813 - 10.508)	8.489 (5.802 - 11.276)	0,016*
Linfócitos (células/ μ L)	815 (614 - 1.156)	695 (490 - 993)	0,010*
Plaquetas (10^3 células/ μ L)	218 (162 - 288)	210 (172 - 264)	0,957

*diferença estatística entre os grupos, p<0,05.

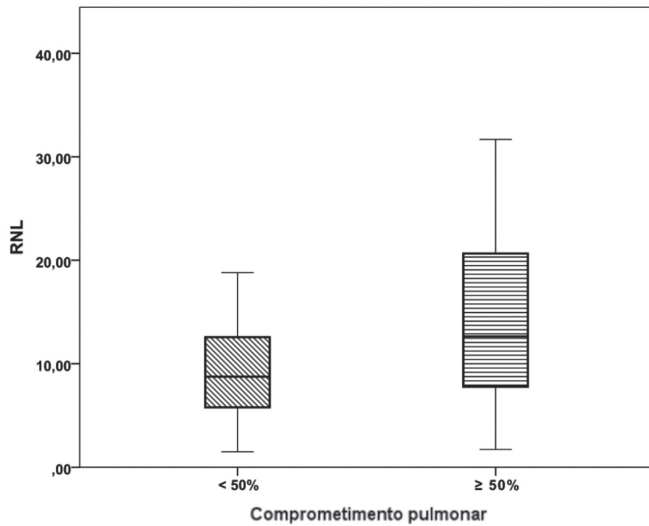


Figura 1

Box plot da relação neutrófilos/linfócitos (RNL) dos pacientes COVID-19 com comprometimento pulmonar abaixo de 50% e comprometimento pulmonar igual ou acima de 50%, $p < 0,001$.

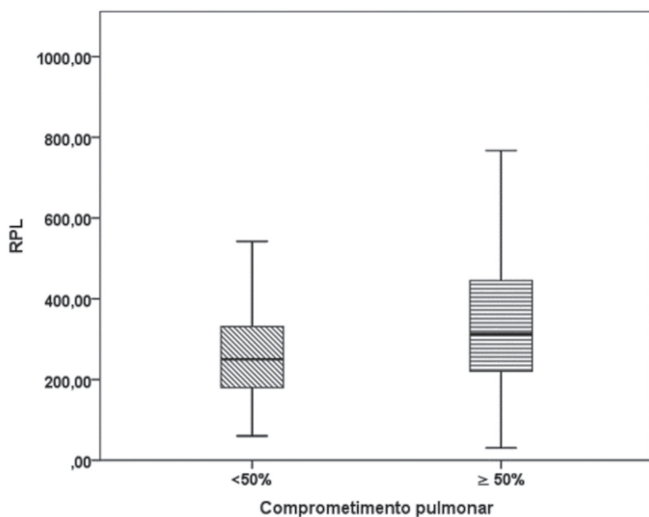


Figura 2

Box plot da relação plaquetas/linfócitos (RPL) dos pacientes COVID-19 com comprometimento pulmonar abaixo de 50% e comprometimento pulmonar igual ou acima de 50%, $p = 0,002$.

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo demonstram que ambas as relações, RNL e RPL, encontram-se aumentadas em pacientes com COVID-19 com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50%.

O aumento de RNL em pacientes mais graves está de acordo com o estudo de Jimeno et al.,⁽⁷⁾ demonstrando que quanto maior a gravidade da doença, maior a diferença da RNL em relação aos pacientes menos debilitados.

Essa elevação da RNL pode ser explicada pelo aumento dos neutrófilos e concomitante redução dos linfócitos no sangue periférico dos pacientes com COVID-19. No presente estudo houve aumento dos neutrófilos nos pacientes mais debilitados, com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50%; e, como relatado por diversos estudos, quanto maior o aumento de neutrófilos maior o risco de mortalidade desses pacientes.^(8,9) Ao se tratar da diminuição significativa dos linfócitos, os resultados estão de acordo com o que foi analisado por Yang et al.,⁽¹⁰⁾ em que 80% dos pacientes avaliados como casos mais críticos da doença apresentaram linfopenia.

Os dados obtidos por Yang et al.⁽¹⁰⁾ e Fleury⁽⁵⁾ demonstram que a linfopenia foi mais intensa em pacientes que necessitam de tratamento intensivo do que no grupo em que o curso da doença foi mais branda. Fleury⁽⁵⁾ informa também que estudos sugerem que a redução substancial no número total de linfócitos indica que o coronavírus poderia afetar as células imunes e inibir, de certa forma, a função imune celular.

A linfocitopenia pode ser explicada pela expressão do receptor ECA-2 pelos linfócitos em sua superfície, ocorrendo a invasão direta dessas células por partículas virais, levando-as a lise.⁽³⁾ Além disso, o aumento de neutrófilos e a diminuição de linfócitos podem estar associados ao risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽⁸⁾

Tratando-se do aumento dos leucócitos totais em pacientes mais debilitados, Jimeno et al.⁽⁷⁾ e Henry et al.⁽¹¹⁾ demonstraram que a maioria dos casos graves de COVID-19 apresenta aumento da contagem dessas células. Outro estudo desenvolvido por Urbano et al.⁽⁹⁾ também demonstra uma elevação significativa em leucócitos, neutrófilos e contagem de plaquetas, diminuição de linfócitos em pacientes que necessitam de cuidados intensivos.

Com relação à contagem de plaquetas, Qu et al.⁽¹²⁾ relatam que pacientes com COVID-19, que apresentaram um pico na

contagem de plaquetas durante a doença tiveram os piores resultados em comparação aos que não apresentaram, o que influenciou também no tempo de internação dos mesmos. Em contrapartida, deve ser lembrado que o pulmão pode ser um dos órgãos onde os megacariócitos maduros liberam as plaquetas, e que a trombocitopenia em pacientes com infecção por SARS-Cov-2 pode estar associada diretamente ao dano pulmonar.⁽⁵⁾

No presente estudo, não houve diferença na contagem de plaquetas na admissão hospitalar de acordo com o grau de comprometimento pulmonar, porém ocorreu linfopenia nos pacientes com mais de 50% do pulmão comprometido, com consequente aumento da RPL. Simadibrata et al.⁽⁶⁾ reuniram uma série de artigos científicos os quais demonstram que níveis elevados de RPL em pacientes acometidos pelo COVID-19 estão associados à gravidade da doença em questão, onde concluem que a RPL pode ser um marcador útil no prognóstico de pacientes com COVID-19, o que condiz com os dados obtidos no presente trabalho.

Deve ser destacado ainda que 66,07% dos pacientes analisados com comprometimento pulmonar igual ou acima de 50% estavam internados na UTI e com intubação orotraqueal, sendo que 26,79% evoluíram para óbito. Pan et al.⁽¹³⁾ demonstram que pacientes com a doença em sua forma grave geralmente desenvolvem a síndrome do desconforto respiratório, necessitando de terapia intensiva (UTI), com altas taxas de mortalidade.

O tempo de internamento também teve interferência significativa entre os dois grupos, sendo esse maior para pacientes mais graves (11 a 34 dias) em comparação com os menos graves (5 a 18 dias), o que justifica a recuperação mais demorada e que o paciente requer cuidados mais intensos.

Além disso, assim como os dados obtidos no presente trabalho, o estudo de Chehid et al.⁽¹⁴⁾ apresenta alta frequência do uso de antibióticos em pacientes hospitalizados com COVID-19, de forma empírica, sem eficácia comprovada em pacientes acometidos pela doença em questão. Deve ser ressaltado que essa prática é preocupante, visto o aumento da resistência antimicrobiana.

CONCLUSÃO

A partir do presente estudo entende-se que as relações RNL e RPL podem auxiliar na avaliação de gravidade da

doença, sendo biomarcadores importantes para a prática clínica. Além disso, as RNL e RPL são facilmente obtidas em parâmetros de rotina do hemograma (neutrófilos, linfócitos e plaquetas), portanto são testes de baixo custo, fácil acesso e de rápido resultado.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa concedida e à UEPG pela oportunidade em realizar o trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Sharma A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2): A global pandemic and treatments strategies. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56 (2): 1-13.
2. Peng M. Outbreak of Covid-19: An emerging global pandemic threat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020; (129): 1-14.
3. Terpos E, et al. Hematological findings and complications of Covid-19. *American Journal of Hematology*. 2020; 95 (7): 834-847.
4. Morais Filho RM, et al. Associação entre comprometimento pulmonar, fatores de risco e desfechos em pacientes com Covid-19 atendidos em hospital de referência na Paraíba. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022; 55 (2): 1-10.
5. Fleury MKA. Covid-19 and the clinical hematology laboratory: review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2020; 52 (2): 131-137.
6. Simadibrata DM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Intensive Care Society*. 2020; 23 (1): 20-26.
7. Jimeno S, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in Covid-19. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020; 51 (1): 1-9.
8. Wu C, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180(7): 934-943.
9. Urbano M, et al. Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022; 44 (2): 218-224.
10. Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8 (5): 475-481.
11. Henry BM, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (Covid-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 58(7): 1021-1028.
12. Qu R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(9): 1533-1541.
13. Pan F, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. *International Journal of Medical Sciences*. 2020; 17(9): 1281-1292.
14. Chedid M, et al. Antibiotics in treatment of Covid-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health*. 2021; 14(5): 570-576.