

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Natieli Flores Fernandes

**RAZÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA - RS**

Santa Maria, RS
2022

Natieli Flores Fernandes

**RAZÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA - RS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Orientador: Prof. Dr. Clóvis Paniz
Coorientador: Prof. Dr. José Antonio Mainardi de Carvalho

Santa Maria, RS
2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Fernandes, Natieli Flores
Razões hematológicas em pacientes com COVID-19
internados no Hospital Universitário de Santa Maria - RS
/ Natieli Flores Fernandes.- 2022.
64 p.; 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Clóvis Paniz
Coorientador: Prof. Dr. José Antonio Mainardi de
Carvalho
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2022

1. COVID-19 2. Razões hematológicas 3. NLR 4. NPR 5.
Ventilação mecânica invasiva I. Paniz, Prof. Dr. Clóvis II.
de Carvalho, Prof. Dr. José Antonio Mainardi III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, NATIELI FLORES FERNANDES, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Natieli Flores Fernandes

**RAZÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA - RS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Aprovado em 14 de outubro de 2022:

**Clóvis Paniz, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)**

**José Antonio Mainardi de Carvalho, Dr. (UFSM)
(Coorientador)**

Guilherme Wataru Gomes, Dr. (UNICID)

José Edson Paz da Silva, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2022

Dedico este trabalho a todos os profissionais da saúde, do meio acadêmico à linha de frente nos hospitais, que não mediram esforços para fazer o seu melhor pelos pacientes em meio a pandemia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me presenteia com oportunidades e desafios, ao mesmo tempo que me acompanha e me possibilita conquistá-los. Obrigada por me surpreender com conquistas que eu nem poderia imaginar que teria.

Aos meus pais, Jucelina e Paulo, pelos ensinamentos de toda a vida, que me proporcionaram ter as características necessárias para chegar até aqui. Pela dedicação aos filhos e pelos esforços, apoio e amor em toda minha caminhada.

Ao meu irmão Anderson, minha cunhada Rafaela e meu sobrinho Matheus, que me encorajam e comemoram cada conquista minha como se fosse deles. Posso sentir mesmo de longe a energia positiva de vocês a cada momento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Clóvis Paniz, por me aceitar como aluna e depositar tanta confiança em mim como mestranda. Não posso medir o meu crescimento nestes anos e sou grata pelo conhecimento transmitido, em meio à docência orientada, laboratório, aulas online e presenciais, que só fizeram aumentar minha admiração e respeito pelo ser humano e profissional que ele é.

Aos membros do meu laboratório, principalmente meu coorientador José, a doutoranda Karla e minha IC Isabella pela ajuda na coleta de dados e escrita deste trabalho e também pelo companheirismo e amizade.

Aos funcionários do DACT que me acolheram desde o primeiro dia e foram como uma segunda família durante esses anos, em especial nossa técnica Marines.

Aos alunos do curso de Farmácia, que me fizeram descobrir o entusiasmo pela docência e despertaram em mim a vontade de persistir neste caminho que é tão gratificante.

Aos meus amigos de São Borja e de Santa Maria que fizeram parte desse processo dentro ou fora da faculdade, me animando e incentivando sempre.

Ao Hospital Universitário de Santa Maria, que dispõe de um excelente serviço a população e foi essencial em meio a pandemia, o qual me possibilitou coletar os dados deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPG-CF) e a Universidade Federal de Santa Maria, pela oportunidade de concretizar este estudo e pelos anos de aprendizado nesta instituição pública e de qualidade, que desejo que muitos outros alunos possam usufruir e continuar tendo acesso.

A CAPES pelo suporte financeiro.

Há três caminhos para o sucesso: ensinar o que se sabe, isto é, generosidade mental; praticar o que se ensina, ou seja, coerência ética; perguntar o que se ignora, isto é, humildade intelectual.

(Mário Sérgio Cortella)

RESUMO

RAZÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA – RS

AUTORA: Natieli Flores Fernandes
ORIENTADOR: Dr. Clóvis Paniz

A disseminação do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, levou a uma emergência de saúde pública mundial e a declaração de pandemia pela OMS em 2020. Estudos demonstraram alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19, mas não está esclarecida a relação destes parâmetros com a gravidade, mortalidade e necessidade de ventilação mecânica. Portanto, marcadores que possam auxiliar na tomada de decisão clínica, como as razões hematológicas, são de grande utilidade. Assim, este estudo teve como objetivo descrever aspectos clínicos e analisar as razões neutrófilo/linfócito (NLR), neutrófilo/linfócito derivada (d-NLR), linfócito/monócito (LMR), plaqueta/linfócito (PLR) e o índice de imuno-inflamação sistêmica (SII) de pacientes hospitalizados com COVID-19 atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria – RS entre 1 de abril de 2020 e 31 de março de 2021. Esta foi uma análise retrospectiva observacional de um grupo de 212 pacientes com COVID-19 hospitalizados, que foram estratificados de acordo com a necessidade (CNVMI) ou não de ventilação mecânica (SNVMI) e de acordo com o desfecho mortalidade, e um grupo controle composto de 198 indivíduos saudáveis. A partir do primeiro hemograma de cada paciente, realizado após a admissão, as razões NLR d-NLR, LMR, PLR, NPR, SII foram calculadas. Os valores de NLR, d-NLR, PLR e SII foram maiores no grupo CNVMI quando comparados aos demais grupos (SNVMI e controle) ($p < 0,001$). O grupo CNVMI também demonstrou menor valor de LMR e maior valor de PLR quando comparado com o grupo controle. Quando comparado com SNVMI, o grupo CNVMI mostrou comportamento com tendência semelhante (menor valor de LMR e maior de PLR) embora não estatisticamente significativa. A partir destes resultados, foi calculada uma curva ROC para verificar a sensibilidade e especificidade destes marcadores em relação a necessidade do uso de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19. Todos os parâmetros, com exceção do LMR, apresentaram área maior que 0,5 e os marcadores com melhor resposta foram d-NLR, NLR e NPR com área de 0,735, 0,725 e 0,713, respectivamente. Quando as razões hematológicas analisadas anteriormente foram comparadas entre CNVMI e SNVMI considerando-se apenas os não sobreviventes de cada grupo, não foram observadas diferenças ($p > 0,05$). Cabe destacar que estas razões hematológicas são de baixo custo para os laboratórios, uma vez que são obtidas a partir do hemograma de rotina. Dessa forma, os marcadores analisados demonstraram alto potencial de uso como auxiliares na tomada de decisão clínica quanto à necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Palavras-chave: COVID-19. Razões hematológicas. NLR. NPR. Ventilação mecânica invasiva

ABSTRACT

HEMATOLOGICAL RATIOS IN PATIENTS WITH COVID-19 ADMITTED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTA MARIA – RS

AUTHOR: Natieli Flores Fernandes
ADVISOR: Dr. Clovis Paniz

The spread of the SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19, led to a global public health emergency and the declaration of a pandemic by the WHO in 2020. It has been demonstrated laboratory alterations in patients with COVID-19, but the relationship of these parameters with severity, mortality and need for mechanical ventilation is unclear. Therefore, markers that can help in clinical decision-making, such as hematological ratios, are very useful. Thus, this study aimed to describe clinical aspects and analyze the neutrophil/ lymphocyte (NLR), derived neutrophil/ lymphocyte (d-NLR), lymphocyte/ monocyte (LMR), platelet/ lymphocyte (PLR) ratios and the systemic immuno-inflammation index (SII) of hospitalized patients with COVID-19 attended by the Clinical Analysis Laboratory of the University Hospital of Santa Maria - RS between April 1, 2020 and March 31, 2021. This was a retrospective observational analysis of 212 hospitalized COVID-19 patients, who were stratified into a group requiring invasive mechanical ventilation (CNVMI) (n=129), and another group not requiring invasive mechanical ventilation (SNVMI) (n =83), also stratified according to mortality outcome, and a control group composed of 198 healthy subjects. From the first complete blood count of each patient performed after admission, NLR, d-NLR, LMR, PLR, NPR, SII were calculated. The NLR, d-NLR, PLR and SII values were higher in the CNVMI group when compared to the other groups (SNVMI and control) ($p < 0.001$). The CNVMI group also showed a lower LMR value and a higher PLR value when compared to the control group. When compared with SNVMI, the CNVMI group showed similar trend behavior (lower LMR and higher PLR) although not statistically significant. From these results, a ROC curve was calculated to verify the sensitivity and specificity of these markers in relation to the need of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. All parameters, with the exception of the LMR, presented an area greater than 0.5 and the marker with the best response was d-NLR, NLR and NPR which presented areas of 0.735, 0.725 and 0.713, respectively. When the hematological ratios analyzed previously were compared between CNVMI and SNVMI, considering only the non-survivors of each group, no differences were observed ($p > 0.05$). It should be highlighted that these hematological ratios are of low cost for laboratories, since they are obtained from routine complete blood counts. Thus, the analyzed markers showed a high potential for use as auxiliary tool in clinical decision-making regarding the need for invasive mechanical ventilation.

Keywords: COVID-19. Hematologic ratios. NLR. NPR. Invasive mechanical ventilation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Estrutura do SARS-CoV-2	16
FIGURA 2 -	Faixa etária, sintomas e dias de progressão da doença na COVID-19.....	18
FIGURA 3 -	Distribuição etária entre hospitalizações por COVID-19 no Rio Grande do Sul entre abril de 2020 e agosto de 2022	18
FIGURA 4 -	Comorbidades entre hospitalizações e óbitos por faixa etária ao longo de toda a pandemia no Rio Grande do Sul	20
FIGURA 5 -	Hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Rio Grande do Sul durante todo o período de pandemia	21
FIGURA 6 -	Óbitos por COVID-19 no Rio Grande do Sul durante todo o período de pandemia	22
FIGURA 7 -	Frequência de hospitalizações por COVID-19 em UTI e uso de suporte ventilatório no Rio Grande do Sul ao longo da pandemia.....	24
FIGURA 8 -	Desenho do estudo e estratificação dos pacientes.....	29
FIGURA 9 -	Razões hematológicas na admissão observadas nos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis	33
FIGURA 10 -	Curva ROC de razões hematológicas em relação a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.....	34

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - Características, comorbidades e medicamentos usados por pacientes com COVID-19 no primeiro ano de pandemia no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis.....30
- TABELA 2 - Hemograma na admissão de pacientes com COVID-19 atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria e em controles saudáveis.....32
- TABELA 3 - Razões hematológicas na admissão observadas em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis.....33
- TABELA 4 - Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva para as razões analisadas.....35
- TABELA 5 - Razões hematológicas em pacientes internados sobreviventes e não sobreviventes de COVID-19, independente de intubação.....36

LISTA DE SIGLAS

CEVS	Centro Estadual de Vigilância em Saúde
CNVM	Pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva
COVID-19	<i>Coronavirus disease of 2019</i>
d-NLR	Razão de NLR derivada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-6	Interleucina-6
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LMR	Razão de linfócitos para monócitos
NLR	Razão de neutrófilos para linfócitos
NPR	Razão de neutrófilos para plaquetas
NT-PróBNP	Porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PLR	Razão de plaqueta para linfócitos
PNS	Pacientes não sobreviventes
PS	Pacientes sobreviventes
RDW	Variação de tamanho dos glóbulos vermelhos
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic Curve</i>
RS	Rio Grande do Sul

RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SE	Semana epidemiológica
SESRS	Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
SII	Índice de imuno-inflamação sistêmica
SNVMI	Pacientes sem necessidade de ventilação mecânica invasiva
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VCM	Volume corpuscular médio
VMI	Ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	14
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	Objetivo geral	14
1.2.2	Objetivos específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	A COVID-19	15
2.2	DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	23
2.3	EXAMES LABORATORIAIS E A COVID-19	25
2.4	HEMOGRAMA	25
2.5	RAZÕES CALCULADAS A PARTIR DO HEMOGRAMA.....	26
3	METODOLOGIA	28
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	28
3.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
4	RESULTADOS	30
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
	APÊNDICE A – MANUSCRITO SUBMETIDO	50

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram relatados em Wuhan na China. Posteriormente, estes casos foram relacionados ao novo coronavírus, o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) responsável pela doença COVID-19 (*Coronavirus disease of 2019*). A rápida disseminação mundial deste vírus gerou uma emergência de saúde pública que levou à declaração oficial de uma pandemia por parte da Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020 (LI, Q. et al., 2020; RUDAN, 2020; SINGHAL, 2020; VELLINGIRI et al., 2020; WHO, 2020; ZHU, N. et al., 2020). A COVID-19 se manifesta principalmente como uma infecção do trato respiratório, porém atualmente sabe-se que pode ser considerada uma doença sistêmica, pois muitas vezes envolve o sistema cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e imunológico (BANGASH, PATEL e PAREKH, 2020; DRIGGIN et al., 2020; MEHTA et al., 2020).

Até o mês de setembro de 2022 foram registrados mais de 34.477.000 casos confirmados de COVID-19 no Brasil e destes, 2.716.858 ocorreram no Rio Grande do Sul (RS). Quanto aos óbitos, foram registrados 684.425 no Brasil e 40.902 somente no RS. Durante o período de pandemia, houve algumas mudanças em características clínicas, faixa etária acometida, número de internações e óbitos. Mas mesmo com a diminuição dos casos e o avanço da vacinação, o vírus ainda circula e acomete um grande número de pessoas. Além disso, as internações e mortes também continuam acontecendo mesmo que em menor escala (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

Exames laboratoriais e suas alterações vêm sendo investigados em pacientes com COVID-19. A proteína C reativa (PCR), a ferritina e a procalcitonina foram relatadas como marcadores sensíveis de COVID-19 em fase aguda, enquanto a hiperfibrinogenemia esteve presente em 60% dos pacientes com esta doença. Alterações como a presença de leucocitose, linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, aumento de D-dímeros e da razão de neutrófilos/linfócitos (NLR) foram associados com a forma mais grave da doença (FU et al., 2020; TJENDRA et al., 2020).

O espectro clínico variável da COVID-19 que ainda não foi totalmente elucidado, torna necessária a investigação de exames laboratoriais que possam auxiliar na estratificação de risco dos pacientes. Devido ao grande envolvimento inflamatório da COVID-19, marcadores que representem inflamação sistêmica podem

ser úteis como prognóstico para doença grave (YANG, A. P. et al., 2020; ZHU, X., CHEN e CUI., 2020). A razão de neutrófilos para linfócitos (NLR), razão de NLR derivada (d-NLR), razão de plaqueta para linfócitos (PLR), razão de linfócitos para monócitos (LMR) e o índice de imuno-inflamação sistêmica (SII) são marcadores inflamatórios que já foram descritos como auxiliares no diagnóstico e prognóstico em outras doenças e podem também ser úteis na COVID-19 (KÖSE et al., 2020; RINALDI et al., 2021; SOLIMAN et al., 2018; YING et al., 2014; ZHANG, Y., SUN e ZHANG, Q., 2020).

1.1 JUSTIFICATIVA

A epidemia de COVID-19 tem representado uma ameaça a saúde pública. Com o avanço rápido e a recente caracterização clínica, tornou-se necessário o esclarecimento sobre biomarcadores que auxiliem na orientação de prognóstico e predigam a gravidade da doença. Estudos já demonstraram alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19 confirmado (ALY et al., 2021; LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021; PRASETYA et al., 2021), porém há carência de dados sobre a realidade local, de pacientes atendidos na região de Santa Maria. Além disso, ainda não está clara a relação entre os parâmetros laboratoriais alterados pela doença e como a presença deles pode aumentar o risco de doença grave e de morte. Devido ao intenso acometimento das vias aéreas em pacientes que evoluíram para as formas mais graves da COVID-19, o uso de ventilação mecânica é expressivo. Trabalhos envolvendo aspectos durante o tratamento, como a necessidade de intubação ou não destes pacientes, ainda necessitam de mais informações e são importantes objetos de estudo para auxiliar no manejo do paciente e em novos esclarecimentos sobre a COVID-19.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Descrever aspectos clínicos e analisar as razões hematológicas NLR, d-NLR, LMR, PLR e SII de pacientes com COVID-19 hospitalizados com e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva, atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

1.2.2 Objetivos específicos

Descrever o perfil dos pacientes internados com COVID-19 na região de Santa Maria - RS (sexo, idade, dias percorridos do início dos sintomas até a internação, comorbidades, uso de medicamentos após internação e mortalidade);

Investigar se as razões hematológicas apresentam diferenças entre um grupo controle e pacientes com COVID-19 com e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva;

Verificar em pacientes com COVID-19 se há diferença entre as razões hematológicas, levando em consideração a necessidade ou não de ventilação mecânica invasiva e a mortalidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A COVID-19

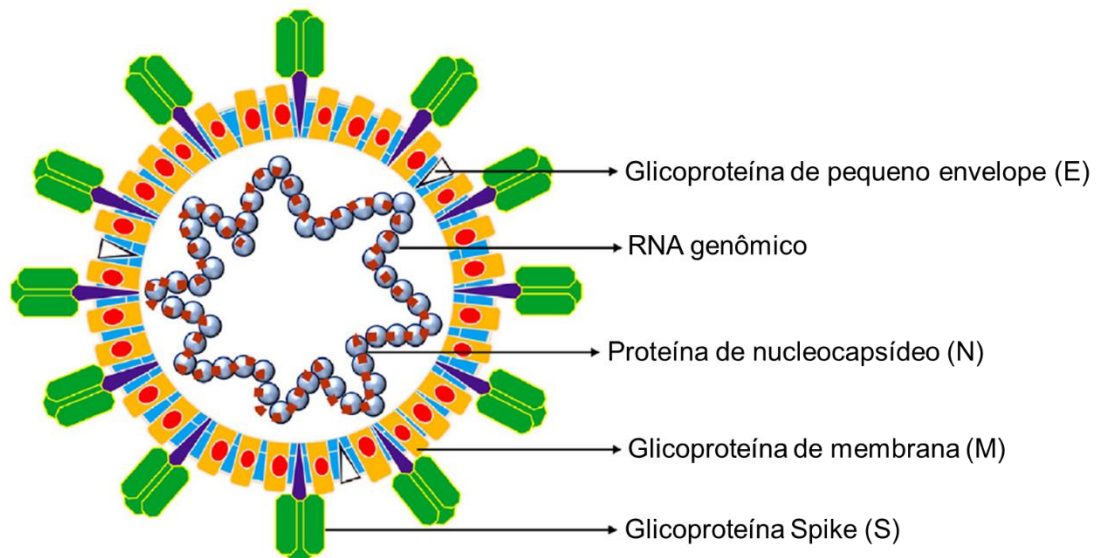
No ano de 2003, um coronavírus foi associado ao surto de síndrome respiratória aguda grave e foi denominado SARS-CoV (DROSTEN et al., 2003). Em dezembro de 2019 vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram relatados em Wuhan na China e posteriormente foram relacionados a um novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, que causa a doença COVID-19 (*Coronavirus disease of 2019*) (LI, Q. et al., 2020; RUDAN, 2020; SINGHAL, 2020; ZHU, N. et al., 2020). Foram registrados mais de 34.477.000 casos confirmados de COVID-19 no Brasil e destes, 2.716.858 no Rio Grande do Sul (RS), ocasionando cerca de 684.425 óbitos no Brasil e 40.902 somente no RS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Os coronavírus são um grupo de vírus que possui envelope, genoma de RNA fita simples positivo e foram isolados de várias espécies, sendo pertencentes a família *Coronaviridae*. Eram conhecidos por causar apenas diarreia ou resfriados comuns em humanos (CHEN, LIU e GUO, 2020; XU et al., 2020). Os gêneros aos quais eles foram classificados são: α -coronavírus, β -coronavírus, γ -coronavírus e δ -coronavírus, de acordo com as espécies as quais podem infectar, sendo α e β capazes de infectar mamíferos, γ espécies aviárias e δ mamíferos e aves (NAQVI et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus com diâmetro de cerca de 65-125nm. É constituído de quatro proteínas estruturais: glicoproteína *spike* (S), glicoproteína de

pequeno envelope (E), glicoproteína de membrana (M) e proteína de nucleocapsídeo (N) (Figura 1) (KIRTIPAL, BHARADWAJ e KANG, 2020). A glicoproteína S é transmembrana, encontrada na superfície externa do vírus e facilita a ligação dele às células hospedeiras. A glicoproteína N está ligada ao material genético do vírus e isso permite que ela participe de processos que envolvem o genoma viral, replicação e resposta do hospedeiro. A glicoproteína M, determina a forma do envelope viral e sua capacidade de se ligar as outras proteínas estruturais. Já a proteína E contribui na maturação do vírus (ARAF et al., 2020; JIANG et al., 2020).

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: (Adaptado de Kirtipal, Bharadwaj e Kang, 2020).

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 levou a uma crise sanitária sem precedentes e a COVID-19 espalhou-se globalmente (VELLINGIRI et al., 2020; WHO, 2020). Notavelmente, o SARS-CoV-2 possui um padrão potente de transmissão de pessoa a pessoa, levando a surtos acelerados e generalizados que sobrecarregaram a infraestrutura do sistema de saúde, causando mortes adicionais. Esta disseminação pessoa a pessoa do SARS-CoV-2 ocorre principalmente através de gotículas respiratórias, semelhante à disseminação que ocorre na influenza. O vírus é liberado nas secreções respiratórias quando uma pessoa com infecção tosse, espirra ou fala (VAN DOREMALEN et al., 2020).

O SARS-CoV-2 tem predileção por células alveolares, então as vias aéreas inferiores são o principal local de lesão e por isso a presença de sintomas respiratórios como tosse e dispneia são comuns (VADUGANATHAN et al., 2020). Outros sistemas também podem ter efeitos causados pela doença, como o gastrointestinal, causando diarreia, anorexia, náusea ou vômito, que podem estar presentes inclusive na ausência de sintomas respiratórios ou febre (CEVIK, BAMFORD e HO, 2020). Em relação ao sistema nervoso, existem manifestações como dor de cabeça, tontura, alteração de consciência, fadiga, mialgia e sintomas gustativos ou olfativos, como anosmia por exemplo (ABBOUD et al., 2020; CARIGNAN et al., 2020; CEVIK, BAMFORD e HO, 2020; FRATER et al., 2020; QIAN et al., 2020).

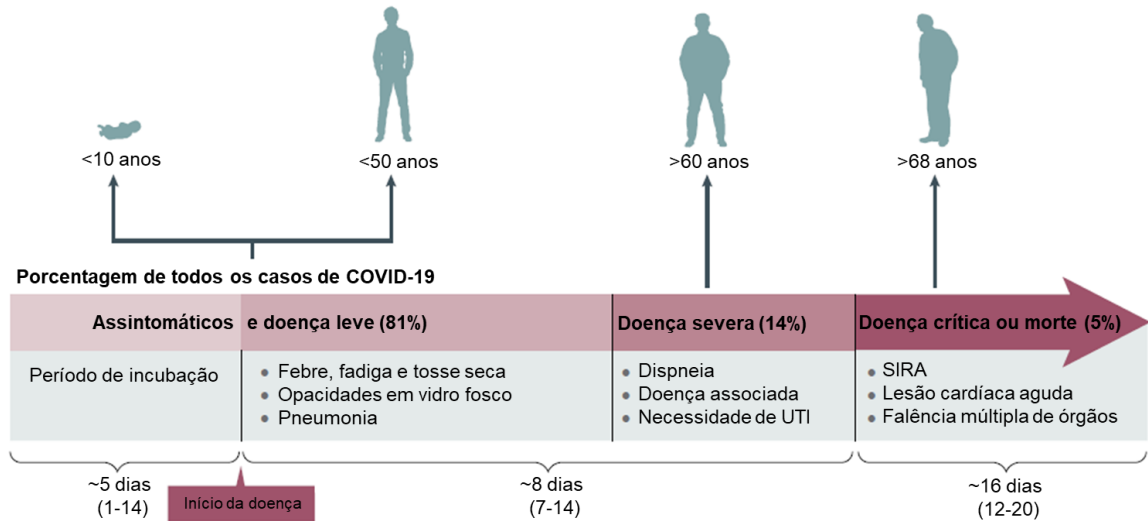
Nos pacientes que sobrevivem a COVID-19, ainda pode ocorrer a síndrome pós-aguda caracterizada por sintomas persistentes e complicações tardias ou de longo prazo (além de 4 semanas do início dos sintomas) (NALBANDIAN et al., 2021). Um espectro de manifestações pulmonares, desde dispneia até dano pulmonar fibrótico e dificuldade de desmame ventilatório é relatado entre os sobreviventes, sendo a dispneia o sintoma persistente mais comum, variando de 42-66% de prevalência em 60 a 100 dias de acompanhamento (CHOPRA et al., 2020; HALPIN et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021).

O período de incubação da COVID-19 é normalmente de 5 dias (intervalo de 1 a 14 dias), com progressão para doença grave com 8 dias (7 a 14 dias) e para doença crítica após 16 dias (intervalo de 12 a 20 dias) (D'ONÓFRIO et al., 2022; NALBANDIAN et al., 2021). A doença COVID-19 pode apresentar-se desde infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior até pneumonia viral com insuficiência respiratória grave e inclusive morte (ZHOU et al., 2020). Para a faixa etária, embora fossem registradas oscilações nas internações, idosos apresentam taxas de mortalidade mais altas (DOWD et al., 2020; LÓPEZ-GAY et al., 2021) (Figura 2).

Durante a pandemia aconteceram mudanças na distribuição etária dos pacientes. No primeiro ano, a faixa de 60-79 anos representou mais internações. Logo após esse período, houve uma inversão, onde 40-59 anos representavam a faixa etária com mais internações no RS. Já no ano de 2022, a faixa de 60-79 anos voltou a ser preponderante, mas houve um aumento notável na faixa de 80 anos ou mais e

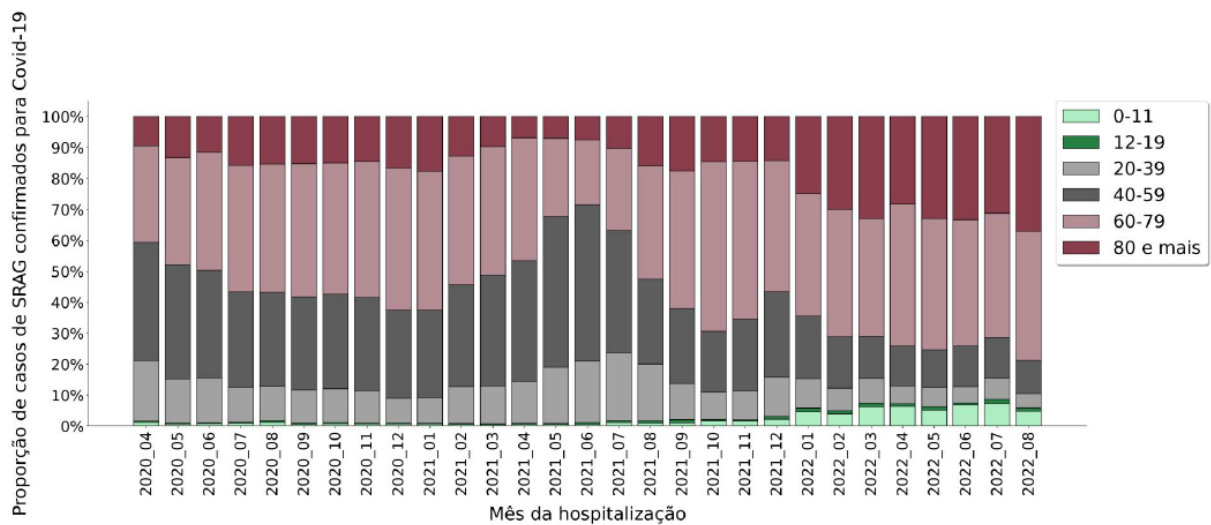
também no número de crianças, que agora passaram a ser mais significativos nos números da pandemia (Figura 3).

Figura 2 - Faixa etária, sintomas e dias de progressão da doença na COVID-19



Fonte: (Adaptado de Hu et al., 2021).

Figura 3 - Distribuição etária entre hospitalizações por COVID-19 no Rio Grande do Sul entre abril de 2020 e agosto de 2022



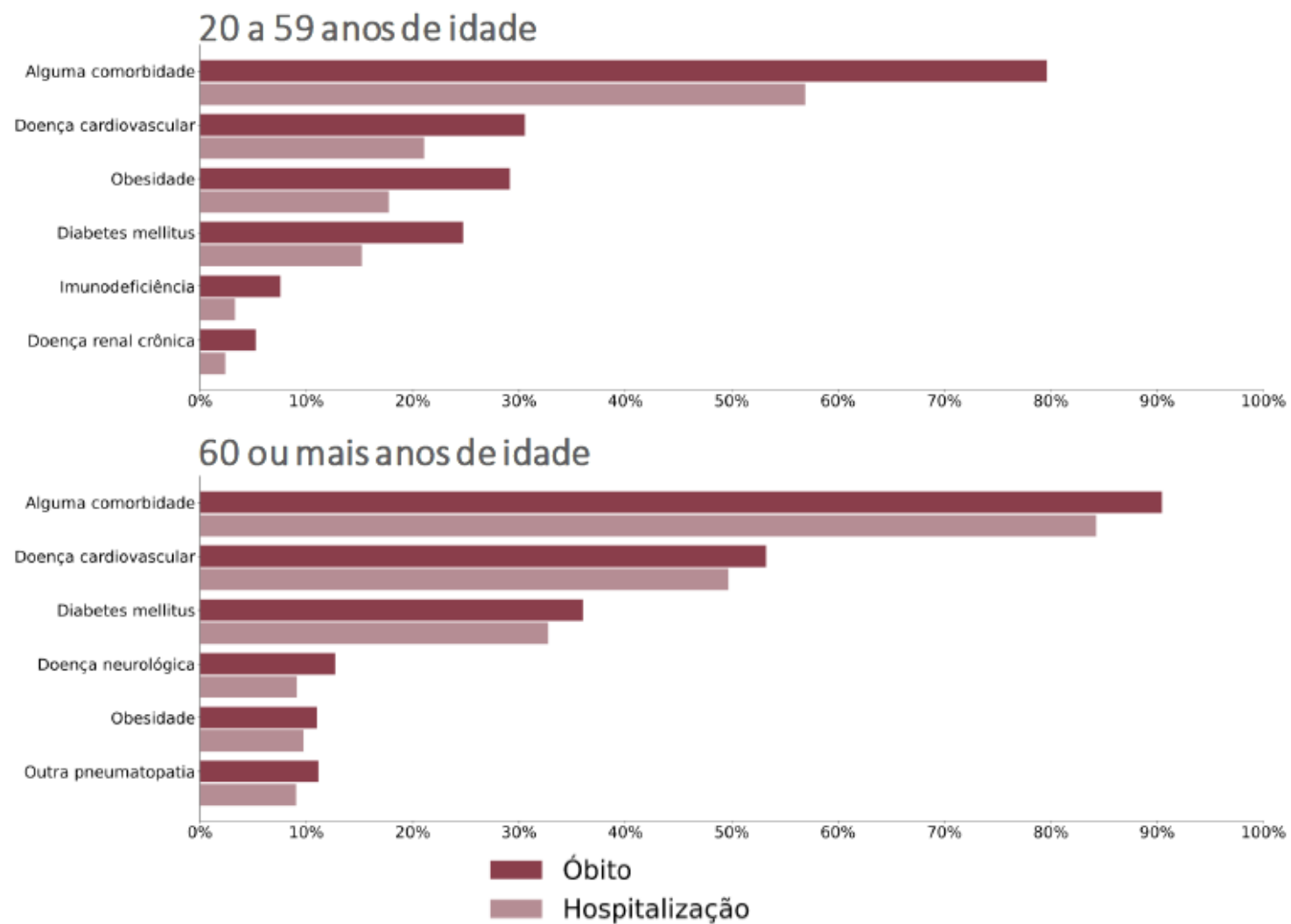
Fonte: (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

Desde os primeiros casos de COVID-19, tem chamado a atenção a relação da presença de comorbidades com a progressão da doença. Entre os fatores de risco mais relatados estão: hipertensão, diabetes mellitus e alto índice de massa corporal (TJENDRA et al., 2020). A obesidade demonstrou promover a hospitalização, admissão na UTI, terapia com ventilação mecânica e mortalidade de pacientes com COVID-19 (YANG, J. et al., 2020). A hipertensão e o diabetes apresentam as maiores prevalências entre as comorbidades em associação com COVID-19 e além delas, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a doença renal crônica (DRC) e o câncer estão associados a maior risco de doença grave e morte dos pacientes (SINGH et al., 2020). A principal causa de morte é a insuficiência respiratória, mas associações com sepse, eventos trombóticos, hemorrágicos, insuficiência cardíaca, hepática ou renal também demonstraram contribuir para a mortalidade (TJENDRA et al., 2020).

Sobre os dados de relação de comorbidades com a COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul, o Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) da Secretaria Estadual de Saúde do RS (SESRS), tem demonstrado alguma variação, com predomínio das doenças cardiovasculares como comorbidade mais importante. Estes dados estão apresentados na Figura 4.

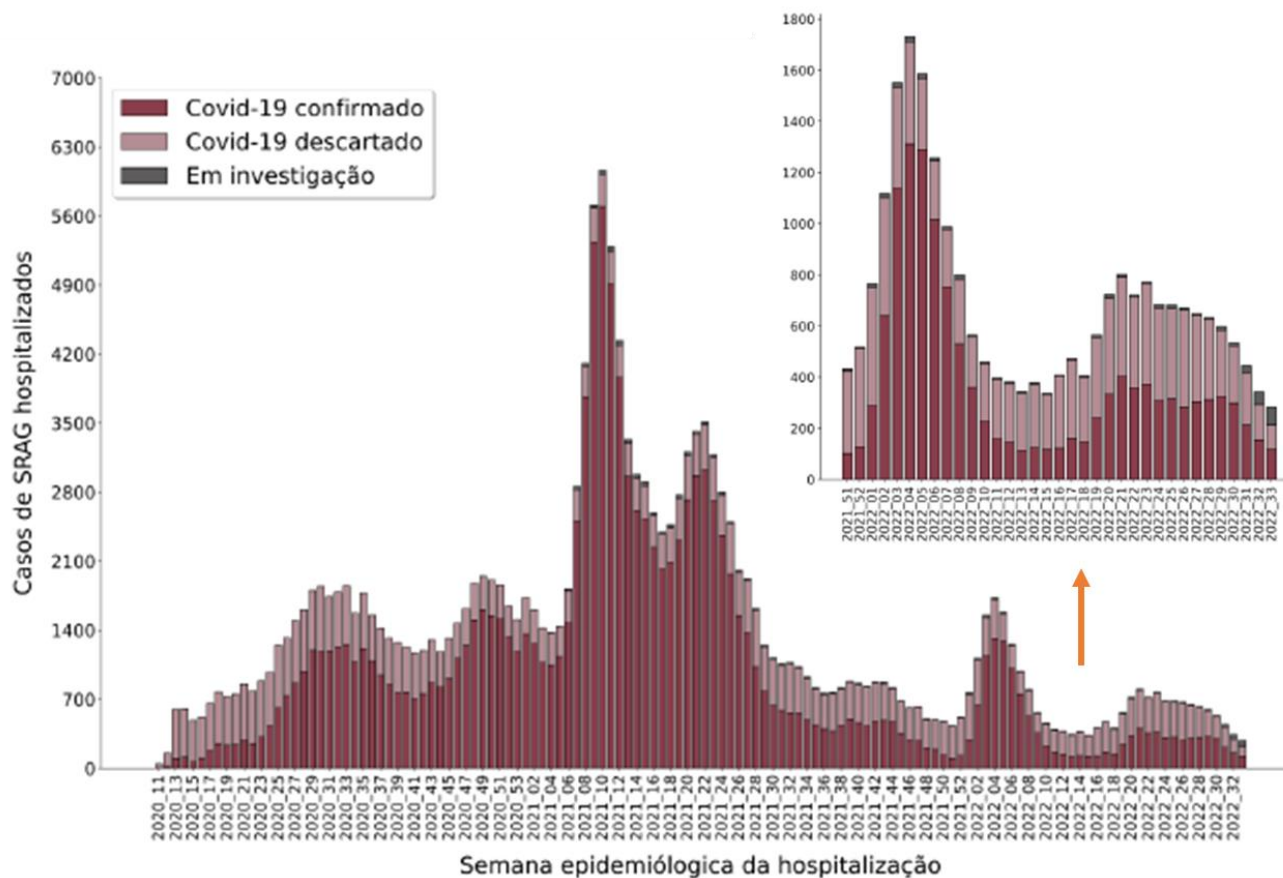
Durante o período de pandemia, houve algumas mudanças em características clínicas, faixa etária acometida, número de internações e óbitos. Uma pesquisa realizada no Reino Unido, apontou que indivíduos com duas doses de vacina, especialmente os com 60 anos ou mais, quando infectados eram mais propensos a serem completamente assintomáticos do que os não vacinados com nenhuma dose (ANTONELLI et al., 2022). Outro estudo realizado na Índia, apontou que com 2 doses de vacinação em comparação com 1 dose, uma infecção por COVID-19 tem 50% menos chance de ser moderada/grave (SASHINDRAN et al., 2022). Outro ponto que influenciou na mudança de perfil dos pacientes foi o surgimento de variantes do vírus. Embora as vacinas atuais demonstrem ser protetoras contra a variante Delta, que foi uma das mais preocupantes até agora, ela pode tornar os anticorpos neutralizantes de infecções anteriores ou vacinação menos sensíveis a proteína spike (ZHANG, M. et al., 2022). Mesmo com a diminuição dos casos e o avanço da vacinação, o vírus ainda circula e acomete um grande número de pessoas e além disso, existe a possibilidade do surgimento de novas variantes no futuro. As internações e mortes também continuam acontecendo mesmo que em menor escala (Figura 5 e 6).

Figura 4 - Comorbidades entre hospitalizações e óbitos por faixa etária ao longo de toda a pandemia no Rio Grande do Sul



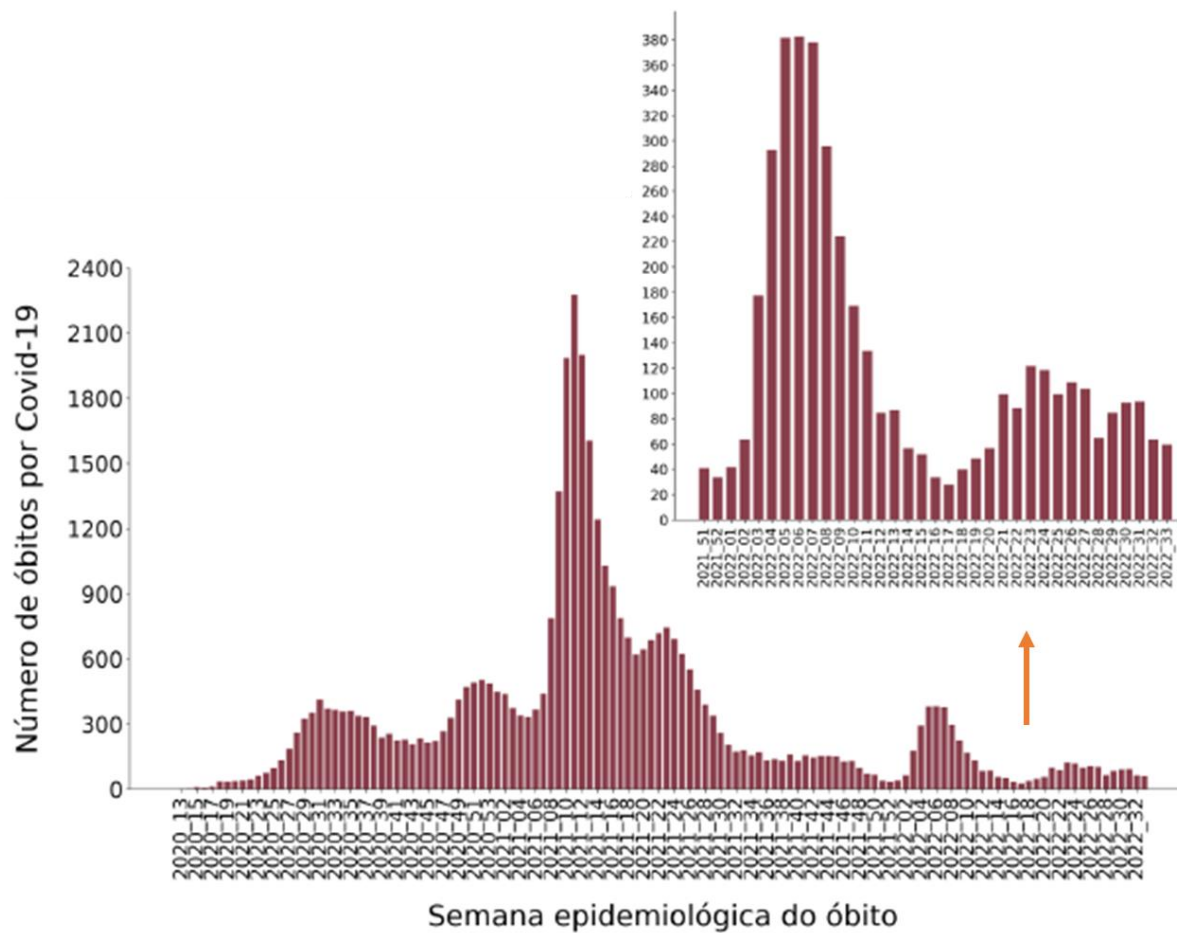
Fonte: (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

Figura 5 - Hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Rio Grande do Sul durante todo o período de pandemia



Fonte: (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

Figura 6 - Óbitos por COVID-19 no Rio Grande do Sul durante todo o período de pandemia



Fonte: (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

2.2 DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O método padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial de COVID-19 é realizado através da RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*), que amplifica sequências de RNA do vírus, possibilitando sua identificação. As amostras mais frequentemente utilizadas incluem swab de nasofaringe ou orofaringe, mas o vírus pode ser detectado em outras amostras, como aspirados e lavados broncoalveolares, expectoração, saliva e amostras de tecido pulmonar (BASTOLA et al., 2020; BRASIL, 2020; LI, Z. et al., 2020; LIN et al., 2020; NHC e NATCM, 2020; TO et al., 2020; ZHU, N. et al., 2020). Outros testes de detecção de antígeno estão disponíveis, como imunoenaios cromatográficos e de imunofluorescência, utilizando amostras da nasofaringe e saliva. Esses testes têm como vantagem em relação a RT-PCR, a possibilidade de resultados em 15-30 minutos e mais facilidade na realização, porém geralmente são menos sensíveis e por isso a OMS recomenda o uso deles onde os testes de amplificação de ácido nucleico (como a RT-PCR) não estejam disponíveis ou a demora de resultado impeça a utilidade clínica (LAI e LAM, 2021).

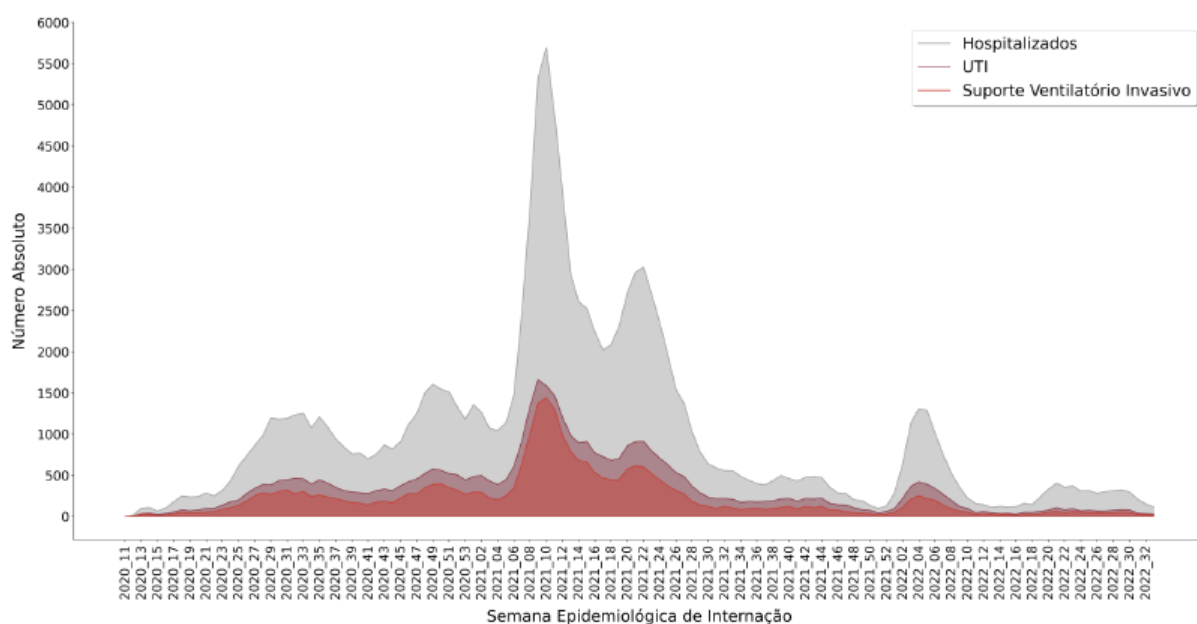
A detecção de anticorpos é mais útil para questões epidemiológicas, mas pode colaborar também no diagnóstico. As técnicas utilizadas podem ser ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), imunoenaios de quimioluminescência, imunoensaio de fluxo lateral, entre outras. Amostras de sangue são as de escolha para estes ensaios (LAI e LAM, 2021). Há uma variação conforme os dias de doença, sendo que a combinação de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) resultou em sensibilidade de 30,1% entre 1–7 dias, 72,2% durante 8–14 dias, 91,4% durante 15–21 dias de início de sintomas (DEEKS et al., 2020).

O aumento na admissão hospitalar de pacientes com COVID-19 em todo o mundo, gerou a necessidade de ferramentas de estratificação de risco, para avaliar a gravidade da doença e guiar a tomada de decisão clínica. Muitas vezes são usados escores, que tentam relacionar quadros clínicos e possíveis desfechos com valores numéricos, através de variáveis clínicas e laboratoriais. Além dos escores, são usados parâmetros de gasometria arterial e venosa como: pH, saturação de oxigênio capilar periférico (SpO₂), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), entre outros (KNIGHT et al., 2020; O'SHEA et al., 2020).

No início da pandemia, a ventilação mecânica invasiva (VMI) precoce foi promovida devido à preocupação com a geração de aerossóis a partir de terapias de

oxigenação não-invasivas facilitando a transmissão viral nosocomial (LIM et al., 2021; McGAIN et al., 2020). Sabe-se que em alguns casos, a VMI é indispensável e pode salvar vidas. Porém uma vez utilizada, os cuidados exigem profissionais experientes e habilidosos. A liberação rápida da VMI pode reduzir a incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica e ao mesmo tempo, a extubação prematura pode ocasionar uma reintubação com aumento dos riscos para o paciente (PHUA et al., 2020). Por isso, o momento de início e a sua utilização ainda são bastante discutidos entre os especialistas e propõe uma lacuna de informações que ajudem na tomada de decisão. Dentre as hospitalizações por COVID-19 ocorridas desde o início da pandemia até a semana epidemiológica (SE) 12/2022 no RS, 35% dos pacientes necessitaram de internação em UTI e 23% usaram suporte ventilatório invasivo. Mais recentemente, entre a SE 13 e 33/2022, 25% dos pacientes internaram em UTI e 15% usaram suporte ventilatório invasivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Os dados sobre frequência de hospitalizações por COVID-19 em UTI e suporte ventilatório ao longo da pandemia no estado do Rio Grande do Sul estão demonstrados na Figura 7.

Figura 7 - Frequência de hospitalizações por COVID-19 em UTI e uso de suporte ventilatório no Rio Grande do Sul ao longo da pandemia



Fonte: (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

2.3 EXAMES LABORATORIAIS E A COVID-19

O laboratório de análises clínicas desempenha um papel importante no manejo de pacientes COVID-19 ao fornecer à equipe clínica resultados que podem auxiliar na triagem, manejo e prognóstico de pacientes infectados. Por ser uma doença de característica inflamatória, algumas alterações laboratoriais envolvendo leucócitos e suas subpopulações, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação por exemplo, podem se correlacionar com o estágio e a gravidade da doença (PALLADINO, 2021; SORAYA e ULHAQ, 2020; WU e McGOOGAN, 2020).

Devido a associação de comorbidades com a pior evolução da doença, marcadores cardíacos e inflamatórios, como troponinas, mioglobina, porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-PróBNP), interleucina-6 (IL-6) e ferritina, por exemplo, também podem ser adjuvantes durante a estratificação de risco, uma vez que estão significativamente aumentados nos pacientes que evoluem para óbito (MOMTAZMANESH, et al. 2020).

O Ministério da Saúde, através das diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19, de maio de 2020, recomenda solicitar os seguintes exames laboratoriais dos pacientes graves: gasometria arterial; teste rápido para a influenza; RT-PCR para SARS-CoV-2 ou teste imunológico; glicemia; ureia; bilirrubina total e frações; D-dímero; hemograma completo; coagulograma (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada); marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou PCR, dependendo da disponibilidade); troponina sérica; e lactato desidrogenase sérica (BRASIL, 2020).

2.4 HEMOGRAMA

A COVID-19 demonstra manifestações no sistema hematopoiético. Desde a fase inicial da doença, plaquetas, linfócitos, hemoglobina, eosinófilos e basófilos têm apresentado diminuição, com aumento na contagem de neutrófilos, associados a progressão da doença. A linfopenia foi observada em até 85% dos casos graves de COVID-19 (PALLADINO, 2021). À medida que a doença progride, o número de neutrófilos aumenta gradualmente e a neutrofilia foi identificada como um marcador de doença respiratória grave (PALLADINO, 2021; ZHANG, B. et al., 2020).

Uma revisão sistemática verificou que leucócitos acima de $10,0 \times 10^9/L$ quando avaliados como fatores prognósticos na COVID-19, representam aumento de 16,9% para mortalidade e 24,3% para doença grave. Já a linfopenia (menor que $1,0 \times 10^9/L$) representou 17,1% e 12,4%, respectivamente (IZCOVICH et al., 2020). Izcovich e colaboradores, relataram que a presença de plaquetopenia (menor que $100-150 \times 10^9/L$) representa um aumento de 14,3% na mortalidade e 8% na doença grave (IZCOVICH et al., 2020). Em relação a série vermelha, pacientes com COVID-19 tendem a apresentar concentrações diminuídas de hemoglobina, que podem variar de acordo com a gravidade da doença (TANERI et al., 2020).

2.5 RAZÕES CALCULADAS A PARTIR DO HEMOGRAMA

Alguns novos indicadores de resposta inflamatória sistêmica são amplamente estudados como preditores úteis para o prognóstico de pacientes com pneumonias virais. São eles: razão de neutrófilos para linfócitos (NLR), razão de NLR derivada (d-NLR, calculado pela divisão dos neutrófilos totais pelos leucócitos, menos os neutrófilos totais), razão de plaquetas para linfócitos (PLR) e razão de linfócitos para monócitos (LMR). O índice de imuno-inflamação sistêmica (SII, calculado pela multiplicação de plaquetas por neutrófilos totais seguidos da divisão por linfócitos totais) é um marcador inflamatório que vem sendo estudado como auxiliar no diagnóstico e prognóstico de outras doenças e atualmente também da COVID-19 (MENG et al., 2018; OKUGAWA et al., 2020; YING et al., 2014). Além deles, a razão de neutrófilos para plaquetas (NPR) é uma razão que foi recentemente descrita como preditora de gravidade para COVID-19 e ainda não foi explorada para outros desfechos, como intubação, por exemplo (VELAZQUEZ et al., 2021).

As vantagens destes novos marcadores, são o fato de poderem ser facilmente calculados a partir do hemograma, que é um exame requisitado comumente na rotina da maioria dos pacientes, então não geram aumento de custos para o laboratório, pois não há necessidade de novas análises. Ademais, alguns estudos sugerem que as razões calculadas a partir do hemograma tenham valor preditivo melhor do que os parâmetros isolados do hemograma em relação a COVID-19 (ZHANG, B. et al., 2020).

O NLR quando elevado por exemplo, é um biomarcador prognóstico independente para pacientes com COVID-19 (YANG, A. P. et al., 2020). Casos graves tendem a aumentar NLR, que também é usado como preditor de doença grave em

estágios iniciais de COVID-19 e mortalidade (LIU, L. et al., 2021; SIMADIBRATA et al., 2021; YUFEI et al., 2020). O NLR combinado com IgG foi reportado como um melhor preditor de severidade do que a contagem de neutrófilos totais isoladamente na COVID-19 (ZHANG, B. et al., 2020). Moisa e colaboradores (2021) demonstraram que alterações dinâmicas nos índices hematológicos NLR, d-NLR e SII em 48 horas foram correlacionadas com a progressão e gravidade da doença, inflamação sistêmica, necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte (MOISA et al., 2021).

Quando analisados para outras doenças, estas razões já vêm obtendo bons resultados. A combinação de NLR, d-NLR e PLR com antígeno carcinoembrionário (CEA) obteve valor diagnóstico significativo de câncer colorretal (LIU, X. C. et al., 2022). Pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia neoadjuvante quando NLR e PLR baixos obtinham melhor sensibilidade à quimioterapia, enquanto com NLR e PLR altos não tinham efeito significativo e o prognóstico pós-operatório era relativamente pior (CHEN, L. et al., 2020; GRAZIANO et al., 2019). Um grupo avaliou LMR, NLR e PRL como preditores de malignidade em nódulos tireoidianos indeterminados e apenas o LMR demonstrou uma probabilidade concreta de encontrar câncer de tireoide em pacientes com nódulos indeterminados. A probabilidade de malignidade foi 26 vezes maior em pacientes com $LMR \geq 4,09$ (OFFI et al., 2021). A PLR além de ser um marcador de estado inflamatório e pró-trombótico agudo, também demonstrou refletir o grau de liberação de citocinas, o que pode ser útil como marcador de progressão da doença para a forma grave na COVID-19 (QU et al., 2020).

López-Escobar e colaboradores (2021) foram o primeiro grupo a investigar NPR em pacientes com COVID-19. No estudo deles, níveis de NPR foram significativamente associados a mortalidade e essa associação permaneceu significativa após ajuste de multivariada (LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021). Em outro estudo, também com pacientes com COVID-19, NPR foi a razão derivada do hemograma com maior valor preditivo de admissão na UTI (VELAZQUEZ et al., 2021).

Por sua vez, o SII tem sido utilizado como indicador prognóstico no seguimento de sepse e em pacientes com câncer (PEDERSEN et al., 2020; ZHANG, Y., SUN e ZHANG, Q., 2020). Já na COVID-19, Fois e colaboradores (2020), identificaram que o SII na admissão prediz de forma independente a mortalidade hospitalar em

pacientes com COVID-19 e pode auxiliar na estratificação precoce de risco (FOIS et al., 2020).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

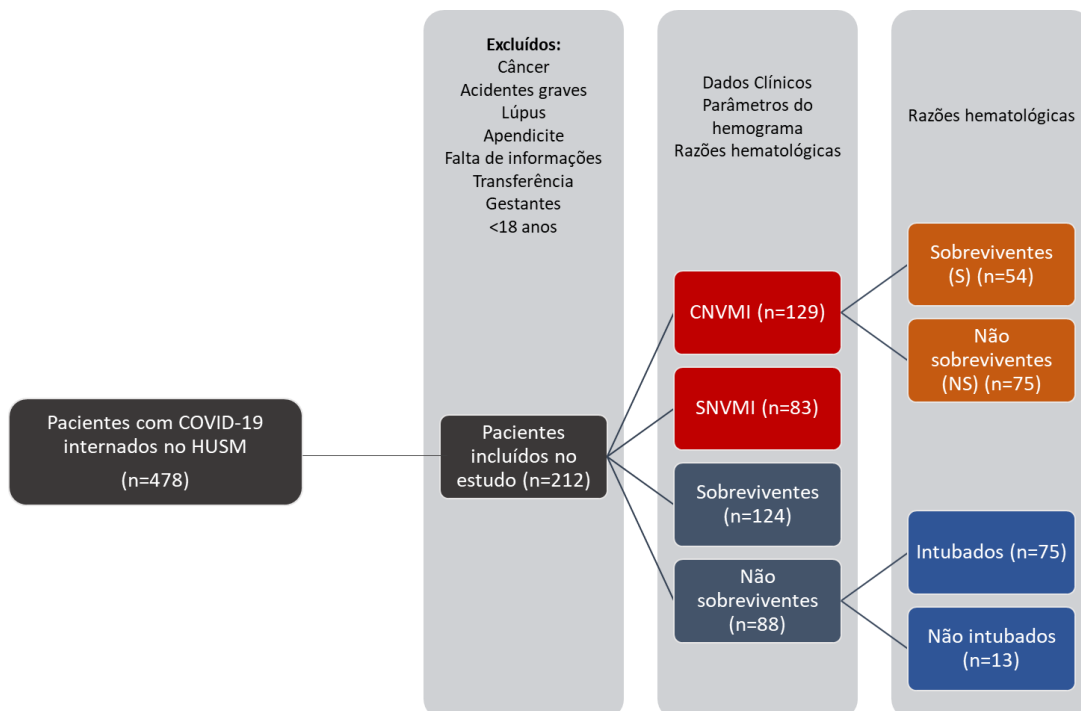
Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de COVID-19 (confirmado por RT-PCR ou teste rápido de antígeno) admitidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) entre 1º de abril de 2020 e 31 de março de 2021 e que realizaram hemograma no momento da internação. Nesse período, um total de 478 pacientes foram internados no HUSM com COVID-19. Foram excluídos deste estudo: 55 pacientes com câncer; 3 pacientes internados por acidentes graves; 2 pacientes com lúpus eritematoso; 2 pacientes com apendicite; 39 pacientes por falta de informação no prontuário; 20 pacientes por transferência para outros hospitais; 58 gestantes; 87 pacientes com menos de 18 anos. Assim, 212 pacientes com COVID-19 fizeram parte deste estudo. Além disso, um grupo controle de 198 indivíduos aparentemente saudáveis foi incluído. As informações sobre estes indivíduos foram retiradas de um banco de dados de doadores de sangue da cidade de Santa Maria – RS.

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos do prontuário eletrônico do hospital. Os dados clínicos incluíram sexo, idade, dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão, mortalidade, comorbidades (incluindo obesidade, hipertensão, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)), uso de medicamentos após a admissão (incluindo anticoagulantes, antibióticos, corticosteroides, cloroquina e ivermectina) e necessidade de ventilação mecânica. Os dados laboratoriais incluíram o primeiro hemograma de cada paciente após a internação. A partir desses dados, foram calculados os seguintes parâmetros: razão neutrófilo-linfócito (NLR); razão neutrófilo-linfócito derivada (d-NLR; divisão de neutrófilos totais por leucócitos menos neutrófilos totais); razão linfócito-monócito (LMR); razão plaqueta-linfócito (PLR); razão neutrófilo-plaquetas (NPR); índice de imuno-inflamação sistêmica (SII; multiplicação de plaquetas por neutrófilos totais seguida de divisão por linfócitos totais).

Os pacientes foram estratificados em grupos para as análises. Comparamos pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva (CNVMI) (n=129) e aqueles sem necessidade de ventilação mecânica invasiva (SNVMI) (n=83) quanto

aos dados clínicos, parâmetros do hemograma e razões hematológicas. Ainda, na análise das razões hematológicas, outros grupos foram estudados. Pacientes CNVMI, foram separados em sobreviventes (n=54) e não sobreviventes (n=75). Também foi realizada análise entre os pacientes com COVID-19 sobreviventes (n=124) versus não sobreviventes (n=88). E entre os não sobreviventes, comparamos intubados (n=75) e não intubados (n=13) (Figura 8)

Figura 8 – Desenho do estudo e estratificação dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM (CAAE 30917320.5.0000.5346).

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas utilizando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0 e GraphPad Prism. As variáveis categóricas foram expressas como número de indivíduos e porcentagens e foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalos interquartis, e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste de Mann-

Whitney na comparação de dois grupos e do teste de Kruskal-Wallis na comparação de três grupos. Neste último caso, quando significativo, foi realizado o teste de Dunn. Foi utilizado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Visando verificar a sensibilidade e especificidade das razões hematológicas em relação a necessidade do uso de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, foram construídas curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*).

4 RESULTADOS

A maioria dos 212 pacientes com COVID-19 eram homens e a mediana de idade foi de 61 anos. Dentre esses pacientes, 129 (60,85%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (CNVMI) e destes, 75 (58,1%) foram a óbito em decorrência da doença ou de complicações dela. As características de todos os pacientes do estudo, bem como a presença de comorbidades e medicamentos utilizados estão apresentados na Tabela 1.

Em relação ao hemograma completo, os pacientes CNVMI apresentaram maior contagem de leucócitos e neutrófilos comparados ao grupo SNVMI ($p < 0,001$). Os dados de hemograma completo para pacientes com COVID-19 estratificados de acordo com a necessidade de ventilação mecânica invasiva e para os controles saudáveis estão apresentados na Tabela 2.

Quando as razões do hemograma foram consideradas, os pacientes de CNVMI exibiram valores maiores para a maioria dos parâmetros analisados quando comparados aos demais grupos, conforme indicado na Tabela 3. Os dados comparativos entre o grupo COVID-19 intubado, não intubado e controles saudáveis estão demonstrados na Figura 9.

Tabela 1 - Características, comorbidades e medicamentos usados por pacientes com COVID-19 no primeiro ano de pandemia no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis

(continua)

	Controle (n=198)	SNVMI (n=83)	CNVMI (n=129)	p
Idade (anos)	33 (23-45) ^a	61 (46-70) ^b	61 (52-70) ^b	<0.001
Sexo masculino	116 (58.6%)	50 (60.2%)	81 (62.8%)	0.750

Tabela 1 - Características, comorbidades e medicamentos usados por pacientes com COVID-19 no primeiro ano de pandemia no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis

	Controle (n=198)	SNVMI (n=83)	CNVMI (n=129)	p
Dias de sintomas		6 (2-11)	9 (5-12)	0.021
Comorbidades		66 (81.5%)	111 (87.4%)	0.242
Obesidade		26 (46.4%)	70 (55.6%)	0.255
Hipertensão arterial		44 (54.3%)	73 (59.3%)	0.477
Diabetes		27 (33.8%)	50 (40.7%)	0.322
DPOC		10 (12.3%)	13 (10.6%)	0.695
Anticoagulantes		75 (90.4%)	118 (91.5%)	0.782
Antibióticos		69 (83.1%)	121 (93.8%)	0.013
Corticosteroides		56 (67.5%)	113 (87.6%)	<0.001
Cloroquina		7 (8.4%)	10 (7.9%)	0.884
Ivermectina		10 (12%)	21 (16.4%)	0.382
Mortalidade		13 (15.7%)	75 (58.1%)	<0.001

SNVMI: Sem necessidade de ventilação mecânica invasiva; CNVMI: Com necessidade de ventilação mecânica invasiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. As variáveis contínuas são apresentadas como valores medianos e intervalos interquartis (entre parênteses). Os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney. As variáveis categóricas são apresentadas como número de pacientes e porcentagem (entre parênteses). Os grupos foram comparados pelo teste de qui-quadrado. Em cada linha diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Hemograma na admissão de pacientes com COVID-19 atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria e em controles saudáveis

	Controle (n=198)	SNVMI (n=83)	CNVMI (n=129)	p
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	6.97 (6.00-8.09) ^a	8.17 (5.79-12.73) ^b	11.43 (8.00-14.66) ^c	<0.001
Granulócito imaturo (x10 ⁹ /L)	0.02 (0.01-0.02) ^a	0.09 (0-0.71) ^b	0.58 (0.10-1.26) ^c	<0.001
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	3.86 (3.08-4.87) ^a	6.39 (4.09-9.90) ^b	9.83 (6.37-13.53) ^c	<0.001
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2.22 (1.94-2.56) ^a	1.05 (0.64-1.45) ^b	0.73 (0.46-1.02) ^c	<0.001
Monócitos (x10 ⁹ /L)	0.57 (0.46-0.67) ^a	0.47 (0.33-0.76) ^{a,b}	0.50 (0.24-0.71) ^b	0.022
Eosinófilos (x10 ⁹ /L)	0.15 (0.10-0.23) ^a	0 (0-0.8) ^b	0 ^c	<0.001
Basófilos (x10 ⁹ /L)	0.03 (0.02-0.04) ^a	0 (0-0.02) ^b	0 (0-0.01) ^b	<0.001
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	220 (194-260) ^a	236 (187-320) ^a	218 (174-284) ^a	0.177
Eritrócitos (x10 ¹² /L)	4.83 (4.50-5.11) ^a	4.35 (3.73-4.73) ^b	4.39 (4.00-4.73) ^b	<0.001
Hemoglobina (g/L)	14.3 (13.2-15.2) ^a	12.6 (11.1-13.7) ^b	12.7 (11.4-13.8) ^b	<0.001
VCM (fL)	88.0 (85.7-90.1) ^a	88.5 (85.9-92.5) ^{a,b}	89.3 (85.4-93.2) ^b	0.014
HCM (pg)	29.7 (28.8-30.5) ^a	29.2 (28.1-30.5) ^{a,b}	29.2 (28.0-30.1) ^b	0.003
RDW (%)	13.2 (12.8-13.6) ^a	14.0 (13.4-14.8) ^b	14.4 (13.8-15.1) ^c	<0.001

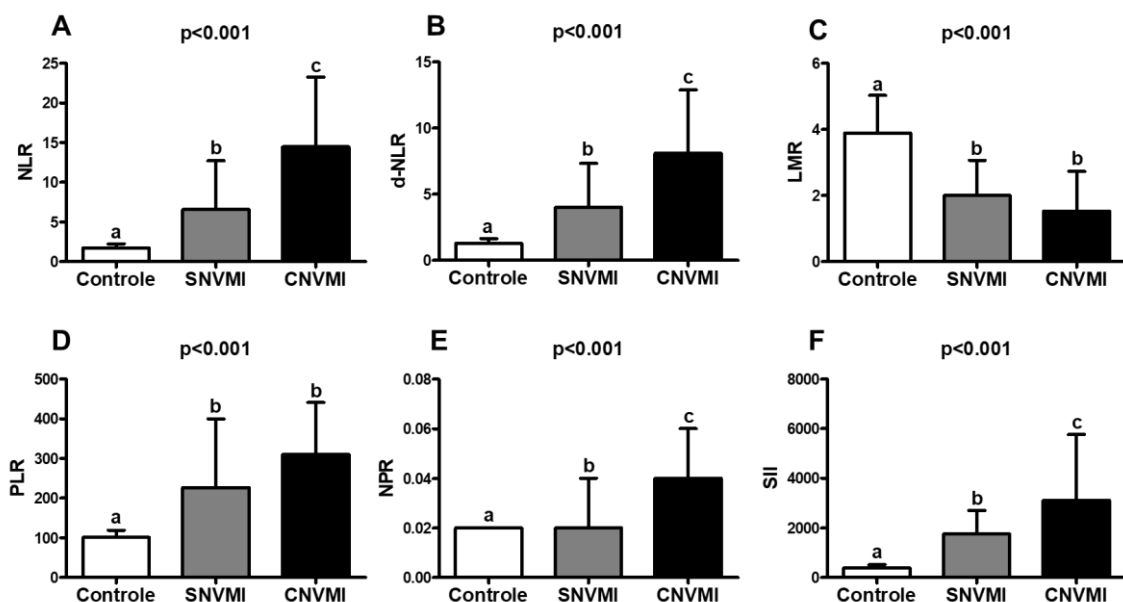
VCM: Volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: Variação de tamanho dos glóbulos vermelhos; SNVMI: Sem necessidade de ventilação mecânica invasiva; CNVMI: Com necessidade de ventilação mecânica invasiva. As variáveis são apresentadas como mediana e intervalos interquartis (entre parênteses). Os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. Quando o teste de Dunns significativo foi realizado. Em cada linha diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas (p<0,05).

Tabela 3 - Razões hematológicas na admissão observadas em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis

	Controle (n=198)	SNVMI (n=83)	CNVMI (n=129)	p
NLR	1.75 (1.42-2.24) ^a	6.58 (3.29-12.7) ^b	14.5 (8.10-23.2) ^c	<0.001
d-NLR	1.28 (1.07-1.64) ^a	4.00 (2.23-7.33) ^b	8.09 (4.81-12.89) ^c	<0.001
LMR	3.89 (3.22-5.02) ^a	2.00 (1.25-3.07) ^b	1.53 (1.00-2.73) ^b	<0.001
PLR	101 (84-119) ^a	227 (159-400) ^b	310 (207-441) ^b	<0.001
NPR	0.02 (0.01-0.02) ^a	0.02 (0.02-0.04) ^b	0.04 (0.03-0.06) ^c	<0.001
SII	387 (302-522) ^a	1748 (793.6-2705) ^b	3115 (1429-5769) ^c	<0.001

CNVMI: paciente com necessidade de ventilação mecânica invasiva; SNVMI: paciente sem necessidade de ventilação mecânica invasiva; NLR: Razão Neutrófilo-Linfócito; d-NLR: Razão derivada de neutrófilos para linfócitos; LMR: Razão linfócito-monócito; PLR: Razão Plaqueta-Linfócito; NPR: Razão Neutrófilo-Plaquetas; e SII: Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica. Os dados são apresentados por mediana e intervalo interquartil. Os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. Quando significativo, foi realizado o teste de Dunns. Em cada painel barras com diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas ($p < 0,001$).

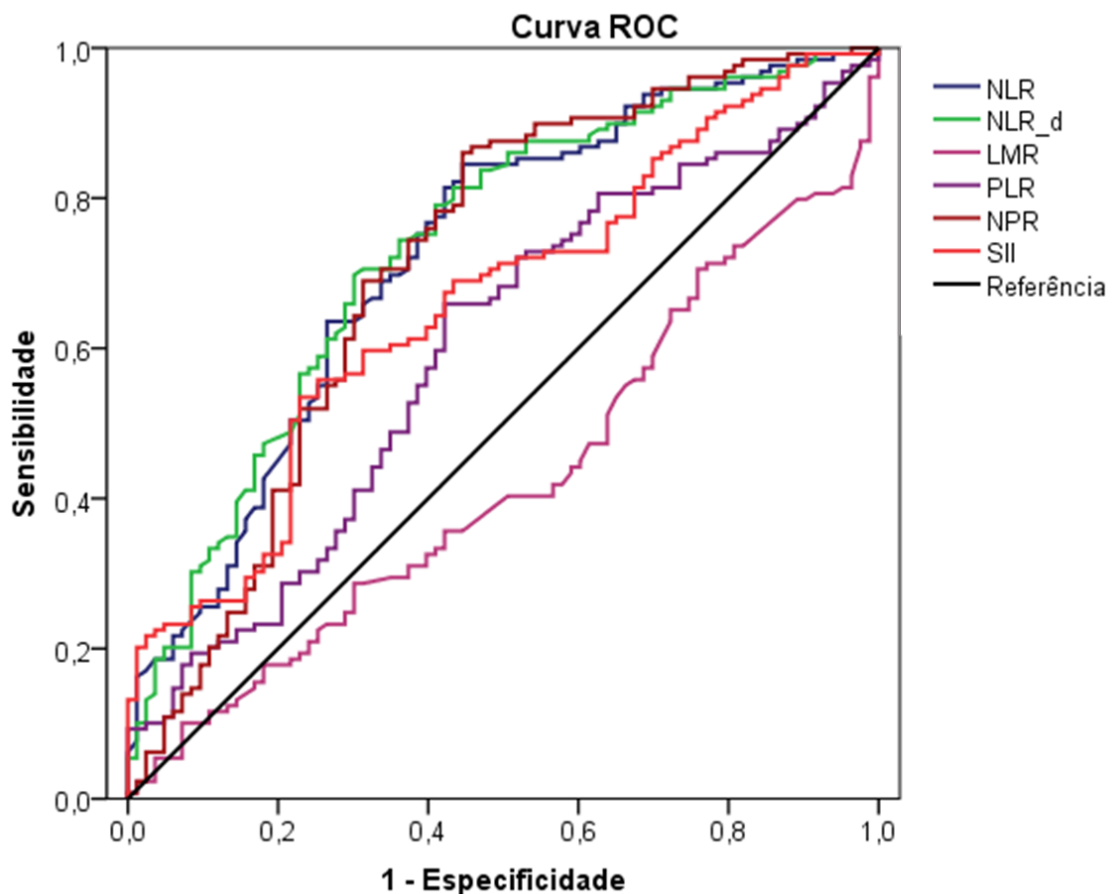
Figura 9 - Razões hematológicas na admissão observadas nos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário de Santa Maria e controles saudáveis



Os dados são apresentados por mediana e intervalo interquartil. CNVMI: paciente com necessidade de ventilação mecânica invasiva; SNVMI: paciente sem necessidade de ventilação mecânica invasiva; (A) Razão Neutrófilo-Linfócito (NLR); (B) Razão derivada de neutrófilos para linfócitos (d-NLR); (C) Relação linfócito-monócito (LMR); (D) Razão Plaqueta-Linfócito (PLR); (E) Razão Neutrófilo-Plaquetas (NPR); (F) Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica (SII). Os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. Quando o teste de Dunns significativo foi realizado. Em cada painel barras com diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas ($p < 0,001$). Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Uma vez observadas diferenças significativas nas razões do hemograma, estas foram analisadas em uma curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*) para verificar a sensibilidade e especificidade em relação a necessidade do uso de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19. Todos os parâmetros, com exceção do LMR, apresentaram área maior que 0,5, destacando-se d-NLR como o de melhores resultados nesta análise, como demonstrado na Figura 10.

Figura 10 - Curva ROC de razões hematológicas em relação a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19



Área sob a curva ROC: NLR=0,725 (IC95% 0,654-0,795); d-NLR=0,735 (IC95% 0,665-0,804); LMR=0,426 (IC95% 0,349-0,504); PLR=0,597 (IC95% 0,519-0,675); NPR=0,713 (IC95% 0,637-0,788); SII=0,660 (IC95% 0,587-0,734).

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Os dados do ponto de corte, sensibilidade e especificidade serão expressos na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva para as razões analisadas

	AUC	CI 95%	Ponto de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	p
NLR	0,725	0,654-0,795	5,40	86,0	39,8	< 0,001
d-NLR	0,735	0,665-0,804	3,76	87,6	45,8	< 0,001
LMR	0,426	0,349-0,504	1,38	57,4	31,3	0,070
PLR	0,597	0,519-0,675	173,6	80,6	30,0	0,017
NPR	0,713	0,637-0,788	0,02	89,9	45,8	< 0,001
SII	0,660	0,587-0,734	1.183	81,4	31,3	< 0,001

AUC: área sob a curva; NLR: Razão Neutrófilo-Linfócito; d-NLR: Razão derivada de neutrófilos para linfócitos; LMR: Razão linfócito-monócito; PLR: Relação Plaqueta-Linfócito; NPR: Razão Neutrófilo-Plaquetas; e SII: Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica.

As razões hematológicas na admissão também foram avaliadas em pacientes CNVMI que sobreviveram e comparadas com aquelas de não sobreviventes. Não foram observadas diferenças nestas razões entre os dois grupos ($p>0,05$).

Quando a taxa de óbito foi analisada, foi observado que 75 (58,1%) dos pacientes intubados e 13 (15,7%) dos não intubados evoluíram para óbito. As razões hematológicas analisadas anteriormente foram comparadas entre o grupo CNVMI e SNVMI considerando-se apenas os não sobreviventes e não foram observadas diferenças entre os grupos ($p>0,05$).

Por outro lado, quando as razões hematológicas foram comparadas estratificando-se o grupo de pacientes COVID-19 em sobreviventes e não sobreviventes, independentemente de terem sido ou não intubados, foram observadas diferenças novamente em NLR, d-NLR e NPR, contudo não foi observada diferença para LMR, PLR e SII. Estes dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Razões hematológicas em pacientes internados sobreviventes e não sobreviventes de COVID-19, independente de intubação

	PS (n=124)	PNS (n=88)	p
NLR	8.25 (5.13-15.7)	14.65 (8.07-23.25)	<0.001
d-NLR	4.93 (3.18-9.00)	8.09 (4.72-13.29)	<0.001
LMR	1.89 (1.16-2.96)	1.50 (1.00-2.79)	0.187
PLR	269 (178-422)	304 (172-431)	0.886
NPR	0.03 (0.02-0.04)	0.04 (0.03-0.08)	<0.001
SII	2243 (1218-4279)	2873 (1301-5695)	0.168

PS: pacientes sobreviventes; PNS: pacientes não sobreviventes; NLR: Razão Neutrófilo-Linfócito; d-NLR: Razão derivada de neutrófilos para linfócitos; LMR: Razão linfócito-monócito; PLR: Relação Plaqueta-Linfócito; NPR: Razão Neutrófilo-Plaquetas; e SII: Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica. Os dados são apresentados por mediana e intervalo interquartil. Os grupos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney e os resultados com diferença significativa estão apresentados em negrito.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo reflete dados do primeiro ano de pandemia por COVID-19 na cidade de Santa Maria - RS, iniciando no momento da internação do primeiro paciente COVID-19 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). A idade mediana dos pacientes deste estudo foi de 61 anos. Esses dados foram semelhantes àqueles relatados no mesmo período no estado do RS, que demonstraram que a internação era mais frequente entre pessoas de 60-79 anos. A faixa etária da doença sofreu algumas mudanças durante a pandemia, com o aumento na porcentagem de crianças acometidas atualmente. A faixa de 0 a 11 anos passou a representar uma proporção maior no ano de 2022 em relação aos anos anteriores. Mesmo assim, idosos continuam sendo os pacientes mais hospitalizados por COVID-19, com a faixa de 60-79 anos representando 41,6% dos internados no mês de agosto de 2022 (192 dos 461 internados no RS) (Centro Estadual de Vigilância em Saúde-SESRS, 2022).

Sabe-se que a incidência de doenças infecciosas, incluindo COVID-19 pode variar com características como sexo e idade (BAMBRA et al., 2020; GRANTZ et al., 2016). Embora as taxas de infecção sejam semelhantes entre os sexos, alguns fatores associados podem ter influência em desfechos. Homens por exemplo, tem mais

comorbidades associadas, o que pode levar a piores desfechos (BONOW et al., 2020; SHI et al., 2020). Esta informação corrobora com os resultados de nosso estudo, em que 131 (61,79%) dos 212 pacientes que foram internados com COVID-19 eram do sexo masculino. Entre os internados, dos que necessitaram de ventilação mecânica, os homens correspondem a 62,8%, portando foram os que apresentaram maior acometimento do trato respiratório e piora do quadro clínico neste aspecto.

Nossa investigação se concentrou em determinar diferenças nos parâmetros do hemograma, principalmente em relação às razões hematológicas, entre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva durante a internação e aqueles que não necessitaram desse cuidado. Dessa forma, parâmetros alternativos como as razões hematológicas surgiram como opções interessantes para monitoramento, pois não agregam custo ou complexidade de execução aos exames que são realizados rotineiramente.

Recentemente, uma combinação de testes que inclui NLR, d-NLR, LMR, PLR, NPR e SII vem sendo utilizada para estratificar pacientes com COVID-19. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou os parâmetros acima mencionados do primeiro hemograma (hemograma na admissão ao hospital) de pacientes admitidos com COVID-19 comparando indivíduos que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (CNVMI) com aqueles que não necessitaram desse cuidado (SNVMI). O grupo CNVMI apresentou maiores valores para NLR, d-NLR, NPR e SII do que o grupo SNVMI. Além disso, o grupo CNVMI apresentou maior contagem de leucócitos, granulócitos imaturos, neutrófilos e eosinófilos e menores contagens de linfócitos comparado ao grupo SNVMI, demonstrando assim um estado inflamatório maior nos pacientes CNVMI, detectável já no primeiro hemograma.

Estudos anteriores demonstraram que leucocitose, neutrofilia e linfocitopenia são achados comuns em pacientes com COVID-19 que apresentam formas mais graves da doença, provavelmente indicando que a invasão direcionada por partículas virais causa destruição de linfócitos (HUANG, KOVALIC e GRABER, 2020; WANG et al., 2020; ZHENG et al., 2020). De acordo com estes dados, nossos resultados corroboram os já descritos na literatura, mas também destacam as razões hematológicas que poderiam auxiliar na estratificação dos pacientes com COVID-19 quanto à necessidade de VMI.

Zheng e colaboradores (2020) observaram contagens mais altas de leucócitos e neutrófilos e linfocitopenia durante a progressão da COVID-19 em pacientes que necessitaram de VMI. Essas contagens voltaram ao normal no dia da alta (ZHENG et al., 2020). Em outro estudo, o hemograma completo foi rastreado do dia 1 ao dia 19, e observou-se que os não sobreviventes desenvolveram linfocitopenia mais grave e contagens de neutrófilos mais altas do que os sobreviventes (WANG et al., 2020). Embora nosso estudo não tenha feito um acompanhamento dos pacientes ao longo dos dias de internação, os membros do grupo CNVMI que sobreviveram não demonstraram diferenças no primeiro hemograma quando comparados aos não sobreviventes em relação às razões hematológicas.

Durante os processos inflamatórios desencadeados pela COVID-19, os neutrófilos são recrutados para os pulmões dos pacientes e, à medida que a doença progride, o número de neutrófilos em circulação aumenta gradualmente (FOX et al., 2020). A análise do líquido do lavado broncoalveolar e das células mononucleares do sangue periférico de pacientes com COVID-19 indicou que altas concentrações de quimiocinas CXCL-2 e CXCL-8 podem contribuir para o recrutamento de neutrófilos para o local da infecção, contribuindo assim para a neutrofilia (XIONG et al., 2020). A linfopenia pode ser causada por supressão da medula óssea, aprisionamento pulmonar, infecção direta de linfócitos por SARS-CoV-2, altas quantidades de citocinas inflamatórias que impedem a proliferação e sobrevivência de células T e efeitos destrutivos nos tecidos linfáticos, como timo e baço (AHMADI et al., 2022; BERTHELOT et al., 2020; DELSHAD et al., 2021; GIL-ETAYO et al., 2021; KALICIŃSKA et al., 2021).

Como a COVID-19 é uma doença sistêmica que lesa principalmente o endotélio vascular, os pacientes que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo requerem tratamento especializado e individual, com necessidade de VMI. Essas medidas são essenciais, pois esses pacientes podem eventualmente desenvolver falência de múltiplos órgãos que pode ocorrer mesmo quando o paciente não tem idade avançada ou predisposição a comorbidades preexistentes (MARINI e GATTINONI., 2020).

No entanto, as vantagens da VMI precoce em pacientes com COVID-19 são discutíveis. Alguns especialistas argumentam que a ventilação mecânica deve ser empregada precocemente, pois esforços inspiratórios vigorosos e espontâneos

podem levar à lesão pulmonar autoinduzida nos pacientes. Já no início da pandemia, muitos acreditavam que a intubação precoce prevenia a progressão da doença leve para lesão pulmonar mais grave (MARINI E GATTINONI, 2020). Uma das razões para o incentivo da VMI precoce durante a pandemia foi também, a preocupação com a geração de aerossóis a partir de terapias de oxigenação não invasivas facilitando a transmissão viral nosocomial (LIM et al., 2021; MCGAIN et al., 2020; PHUA et al., 2020).

Por outro lado, complicações também podem ocorrer devido à VMI e devem ser consideradas. A lesão laríngea aguda e o barotrauma que podem incluir cistos de tensão pulmonar, pneumomediastino e enfisema intersticial pulmonar podem ocorrer mais facilmente como consequência da intubação endotraqueal (GOSANGI et al., 2022; MCGUINNESS et al., 2020; SHINN et al. 2019). Assim, no contexto da COVID-19, a VMI representa uma importante intervenção de tratamento para pacientes com disfunção pulmonar grave e pode salvar vidas. No entanto, a exposição desnecessária pode causar consequências prejudiciais. Portanto, a tomada de decisão clínica é fundamental, e elementos que possam auxiliar nesse processo são sempre bem-vindos.

Neste aspecto, dados do hemograma podem ser auxiliares na tomada de decisão sobre intubar ou não um paciente com a forma grave da doença. Contudo, os dados referentes ao aumento ou diminuição de células no hemograma em pacientes COVID-19 ainda são conflitantes e requerem investigação adicional. Por exemplo, as contagens de leucócitos variaram de normal a reduzida e aumentada em pacientes com doença grave (GUAN et al., 2020; SUN et al., 2020; YAMADA et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Entretanto, as razões hematológicas podem fornecer uma ferramenta importante para diferenciar melhor estes casos.

Casos graves tendem a exibir um NLR mais alto, que é usado para prever a gravidade da doença no estágio inicial de COVID-19 e para prever a mortalidade (LIU, L. et al., 2021; SIMADIBRATA et al., 2021; YUFEI et al., 2020). O NLR combinado com IgG foi relatado como um melhor preditor do que contagem de neutrófilos isoladamente em relação à previsão da gravidade do COVID-19 (ZHANG, B. et al., 2020). Moisa et al. (2021) demonstraram que alterações dinâmicas nos índices hematológicos NLR, d-NLR, SII em 48h estão correlacionadas com a progressão e gravidade da doença, inflamação sistêmica, necessidade de VMI e morte (MOISA et

al., 2021). Em concordância com este estudo, também observamos diferenças no NLR, d-NLR e SII entre pacientes hospitalizados com e sem necessidade de VMI. Além disso, conseguimos fazer comparações com o grupo controle e demonstramos que também houve diferença significativa entre os três grupos. O grupo controle nos permite ter uma noção de valores considerados normais para a população saudável, uma vez que estas razões são marcadores que ainda não foram padronizados e, portanto, não tem estabelecidos valores de referência. Os escores medianos também apresentam valores crescentes de controle para SNVMI e de SNVMI para CNVMI com diferenças significativas entre esses grupos, destacando sua utilidade na tomada de decisão clínica. Adicionalmente, a partir da análise da curva ROC e da área sob a curva, NLR, d-NLR e NPR mostraram serem bons indicadores da necessidade de intubação quando provenientes do hemograma admissional do paciente. Além do mais, foram demonstrados os pontos de corte para as respectivas razões hematológicas, o que permite seu uso como ferramenta auxiliar na tomada de decisão sobre o procedimento de intubação ou não do paciente.

Um outro aspecto interessante é que os pacientes CNVMI apresentaram um número maior de dias de sintomas até a internação comparados aos pacientes SNVMI. Este fato pode demonstrar que a demora em procurar atendimento pode ter piorado o quadro infeccioso destes pacientes e eles terem chegado ao atendimento com maior comprometimento respiratório, aumentando assim a necessidade de VMI.

A observação de maior uso de antibiótico e corticoides no CNVMI é justificada pela maior complexidade da doença nestes casos e pelo maior tempo de internação comparados aos SNVMI. Entretanto, o uso de ivermectina e cloroquina, que tanto causou polêmica no início da pandemia, com uma disputa política sobre a necessidade ou não de seu uso, não mostrou diferença entre os dois grupos (CNVMI e SNVMI). Nossos resultados não mostraram vantagens do uso destas medicações sobre a necessidade de ventilação mecânica.

As limitações do nosso estudo incluem a falta de acompanhamento para construir uma associação entre modificação nas razões hematológicas e piora clínica. Limitações adicionais incluem a não identificação dos diferentes estágios clínicos em que os pacientes chegaram ao atendimento hospitalar, a falta de padronização do atendimento ou protocolo nos primeiros meses da pandemia e a ausência de informações a respeito das gasometrias arteriais, que poderiam complementar

significativamente a interpretação de nossos dados. Apesar disso, demonstramos diferenças importantes entre as razões do hemograma no grupo CNVMI em relação ao grupo SNVMI. A formulação de uma abordagem que pode incluir razões de hemograma é benéfica para a tomada de decisão clínica. Esses marcadores possuem a vantagem de serem calculados a partir do hemograma, uma análise que é realizada rotineiramente para a maioria das doenças. Eles são fáceis de calcular, não geram custos extras para o laboratório e são prontamente implementados na rotina.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Os pacientes COVID-19 internados no HUSM no primeiro ano de pandemia apresentaram um perfil clínico semelhante aos do restante do estado do RS, ou seja, a maioria foram homens, idosos e portadores de comorbidades;
- ✓ Os pacientes COVID-19 apresentaram maiores valores de NLR, d-NLR, PLR, NPR e SII e menores índices de MLR em comparação com os controles saudáveis, e estes achados corroboram com aqueles da literatura sobre as características inflamatórias da doença;
- ✓ Os pacientes CNVMI apresentaram valores mais altos para NLR, d-NLR, NPR e SII do que os pacientes SNVMI, demonstrando que estes marcadores tem potencial para serem utilizados como auxiliares na indicação de VMI;
- ✓ NLR, d-NLR e NPR demonstraram ser bons indicadores da necessidade de VMI conforme observado através da análise da curva ROC;
- ✓ As razões hematológicas, marcadores de baixo custo e que não requerem análises adicionais, apresentaram resultados promissores em mais de um aspecto relacionado a COVID-19. Assim, merecem atenção e mais estudos para que possam ser incorporados à rotina como auxiliares na tomada de decisão médica, principalmente quanto a necessidade de VMI.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, H. *et al.* COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. **World Neurosurg**, v. 140, p. 49-53, 2020.
- AHMADI, E. *et al.* Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. **Pathol Res Pract**, 231:153782, 2022.
- ALY, M. M. *et al.* Can hematological ratios predict outcome of COVID-19 patients? A multicentric study. **J Blood Med**, v. 12, p. 505-515, 2021.
- ANTONELLI, M. *et al.* Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. **Lancet Infect Dis**, v. 22, n. 1, p. 43-55, 2022.
- ARAF, Y. *et al.* SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. **Int. Microbiol**, v. 24, n. 1, p. 19-24, 2020.
- BAMBRA, C. *et al.* The COVID-19 pandemic and health inequalities. **J Epidemiol Community Health**, v. 74, p. 964-968, 2020.
- BANGASH, M. N.; PATEL, J.; PAREKH, D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 5, p. 428-430, 2020.
- BASTOLA, A. *et al.* The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 3, p. 279-280, 2020.
- BERTHELOT, J. M. *et al.* Lymphocyte Changes in Severe COVID-19: Delayed Over-Activation of STING? **Front Immunol**, 11:607079, 2020.
- BONOW, R. O. *et al.* Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. **JAMA Cardiol**, v. 5, p. 751–753, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da COVID-19**. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/08/Diretriz-Covid19-v4-07-05.20h05m.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2021.
- CARIGNAN, U. M. A. *et al.* Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. **CMAJ**, v. 192, n. 26, p. 702-707, 2020.
- CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL (SESRS). **Boletim Epidemiológico COVID-19, Semana Epidemiológica 33/2022**. Porto Alegre, 2022. Disponível em: <<https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202208/26083020-boletim-epidemiologico-covid-19-se-33-2022.pdf>>. Acesso em: 07 set. 2022.

CEVIK, M.; BAMFORD, C. G. G.; HO, A. COVID-19 pandemic - a focused review for clinicians. **Clin Microbiol Infect**, v. 27, n. 7, p. 842-847, 2020.

CHEN, L. *et al.* The research progress on the prognostic value of the common hematological parameters in peripheral venous blood in breast cancer. **Onco Targets Ther**, v. 13, p. 1397-1412, 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **J Med Virol**, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020.

CHOPRA, V. *et al.* Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. **Ann. Intern. Med**, 10.7326/M20-5661, 2020.

DEEKS, J. J. *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database Syst Ver**, v. 6, n. 6, 2020.

DELSHAD, M. *et al.* Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. **Int Immunopharmacol**, 99:107995, 2021.

D'ONÓFRIO, V. *et al.* Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy. **Scientific reports**, v. 12, n. 1360, p. 1-12, 2022.

DOWD, J. B. *et al.* Demographic science AIDS in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. **Proc Natl Acad Sci USA**, 117:9696–8.10.1073/pnas.2004911117, 2020.

DRIGGIN, E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. **J Am Coll Cardiol**, v. 75, n. 18, p. 2352-2371, 2020.

DROSTEN, C. *et al.* Identification of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1967-1976, 2003.

FOIS, A. G. *et al.* The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. **Molecules**, 25(23):5725, 2020.

FOX, S. E. *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 7, p. 681-686, 2020.

FRATER, J. L. *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **Int J Lab Hematol**, v. 42, n. 1, p. 11-18, 2020.

FU, J. *et al.* The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: a retrospective study in Suzhou China. **Thromb Res**, v. 192, p. 3-8, 2020.

GIL-ETAYO, F. J. *et al.* T-Helper Cell Subset Response Is a Determining Factor in COVID-19 Progression. **Front Cell Infect Microbiol.** 11:624483, 2021.

GOSANGI, B. *et al.* COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. **Emerg Radiol**, v. 29, n.1, p. 23-34, 2022.

GRANTZ, K. H. *et al.* Disparities in influenza mortality and transmission related to sociodemographic factors within Chicago in the pandemic of 1918. **Proc Natl Acad Sci USA**, 113:13839–44.10.1073/pnas.1612838113, 2016.

GRAZIANO, V. *et al.* Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Breast.**, v. 44, p. 33–38, 2019.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med.** v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HALPIN, S. J. *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. **J. Med. Virol**, v. 93, p. 1013–1022, 2021.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

HUANG, G.; KOVALIC, A. J.; GRABER, C. J. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n. 8, p. 1839-1841, 2020.

IZCOVICH, A. *et al.* Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. **PloS One**, v. 15, n. 11, p. 1-30, 2020.

JIANG, S.; HILLYER, C.; DU, L. Neutralizing antibodies SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. **Trends Immunol**, v. 41, n. 5, p. 355-359, 2020.

KALICIŃSKA, E. *et al.* Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study. **Transl Oncol**, 14(1):100943, 2021.

KNIGHT, S. R. *et al.* Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. **BMJ**, v. 370, p. 1-13, 2020.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 86, 104502, 2020.

KÖSE, N. *et al.* Prognostic role of NLR, PLR and LMR in patients with pulmonary embolism. **Bosn J Basic Med Sci**, v. 20, n. 2, p. 248-253, 2020.

LAI, C. K. C.; LAM, W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 538, p. 226-230, 2021.

LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LI, Z. *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **J Med Virol**, v. 92, n. 9, p. 1518-1524, 2020.

LIM, Z.J. *et al.* Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 203, n. 1, p. 54-66, 2021.

LIN, X. *et al.* Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: computed tomographic findings in two cases. **Korean J Radiol**, v. 21, n. 3, p. 365-368, 2020.

LIU, X. C. *et al.* Diagnostic value of carcinoembryonic antigen combined with multi-inflammatory cell ratios in colorectal cancer. **Dis Markers**, 4889616, 2022.

LIU, L. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. **Int J Lab Hematol**, v. 43, n. 2, p. 329-335, 2021.

LÓPEZ-ESCOBAR, A. L. *et al.* Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. **J Investig Med**, v. 69, p. 962-969, 2021.

LÓPEZ-GAY, A. *et al.* Sociodemographic determinants of intraurban variations in COVID-19 incidence: the case of Barcelona. **J Epidemiol Community Health**, v. 76, n. 1, p. 1-7, 2021.

MARINI, J. J.; GATTINONI, L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. **JAMA**, v.323, n. 22, p. 2329-2330, 2020.

MCGAIN, F. *et al.* Aerosol generation related to respiratory interventions and the effectiveness of a personal ventilation hood. **Crit Care Resusc**, v. 22, n. 3, p. 212-220, 2020.

MCGUINNESS, G. *et al.* Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. **Radiology**. v. 297, n. 2, p. 252-262, 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

MENG, L. B. *et al.* Neutrophils and neutrophil-lymphocyte ratio: inflammatory markers associated with intimal-media thickness of atherosclerosis. **Thromb Res**, v. 170, p. 45-52, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. 2022. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 07 set. 2022.

- MOISA, E. *et al.* Dynamic changes of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, systemic inflammation index, and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predict invasive mechanical ventilation need and death in critically ill covid-19 patients. **Biomedicines**, v. 9(11):1656, 2021.
- MOMTAZMANESH, S. *et al.* Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10.898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. **Egypt Heart J**, v. 72, n. 1, p. 1-17, 2020.
- NALBANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nat. Med**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021.
- NATIONAL HEALTH COMMISSION (NHC) & NATIONAL ADMINISTRATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (NATCM). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). **Chin Med J (Engl)**, v. 133, p. 1087–1095, 2020.
- NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1866, n. 10, p. 1-16, 2020.
- OFFI, C. *et al.* Evaluation of LMR, NLR and PLR as predictors of malignancy in indeterminate thyroid nodules. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v. 41, n. 6, p. 530-536, 2021.
- OKUGAWA, Y. *et al.* Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. **Ann Surg**, v. 272, n. 2, p. 342-351, 2020.
- O'SHEA, P. M. *et al.* COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. **Ir J Med Sci**, v. 189, p. 1147-152, 2020.
- PALLADINO, M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: a narrative review. **Biochem Med**, v. 31, n. 3, p. 1-13, 2021.
- PEDERSEN, S. F.; HO, Y. C. SARS-CoV-2: uma tempestade está ocorrendo. **J Clin Invest**, v.130, n. 5, p. 2202–2205, 2020.
- PHUA, J. *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. **Lancet Respir Med**. v. 8, n. 5, p. 506-517, 2020.
- PRASETYA, I. B. *et al.* Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. **Clin Epidemiol Glob Health**, 11:100803. 2021.
- QIAN, G. Q. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective multi-centre case series. **QJM**, v. 113, n. 7, p. 474-481, 2020.
- QU, R. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **J Med Virol**, v. 92, n. 9, p. 1533, 2020.

- RINALDI, I. *et al.* Diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio and D-dimer as biological markers of deep vein thrombosis in patients presenting with unilateral limb edema. **J blood med**, v. 12, p. 313-325, 2021.
- RUDAN, I. A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European Union countries. **J Glob Health**, v. 10, n. 1, 010335, 2020.
- SASHINDRAN, V. K. *et al.* Clinical profile of COVID-19 infection in postvaccination individuals. **The American Journal of Managed Care**, v. 28, n. 7, p. 244-247, 2022.
- SHI, Y. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. **Cell Death Differ**, v. 27, p.1451–1454, 2020.
- SHINN, J. R., *et al.* Incidence and Outcomes of Acute Laryngeal Injury after Prolonged Mechanical Ventilation. **Crit Care Med**. v. 47, n. 12, p. 1699-1706, 2019.
- SIMADIBRATA, D. M. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. **Am J Emerg Med**, v. 42, p. 60-69, 2021.
- SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian J Pediatr**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.
- SINGH, A. K. *et al.* Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Obes Metab**, v. 22, n. 10, p. 1915-1924, 2020.
- SOLIMAN, W. M. *et al.* Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. **Reumatol Clin**, v. 16, n. 4, p. 255-261, 2018.
- SORAYA, G. V.; ULHAQ, Z. S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. **Med Clin (Barc)**, v. 155, p. 143–151, 2020.
- SUN, S. *et al.* Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clin Chim Acta**, v. 507, p. 174-180, 2020.
- TANERI, P. E. *et al.* Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Epidemiol**, v. 35, n. 8, p. 763-773, 2020.
- TJENDRA, Y. *et al.* Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. **Arch Pathol Lab Med**, v. 144, n. 12, p. 1465-1474, 2020.
- TO, K. K. W. *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 15, p. 841-843, 2020.

VADUGANATHAN, M. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. **N Engl J Med**, v. 382, p. 1653-1659, 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **N Engl J Med**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020.

VELAZQUEZ, S. *et al.* Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. **BCM Emerg Med**, v. 21, p. 89, 2021.

VELLINGIRI, B. *et al.* COVID-19: A promising cure for the global panic. **Sci Total Environ**, v. 725, 138277, 2020.

WANG, J. *et al.* Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. **J Leukoc Biol**, v. 108, n. 1, p. 17-41, 2020.

WHO. **Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports**. Situation report 85. Geneva: World Health Organization 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, p. 1239–1242, 2020.

XIONG, Y. *et al.* Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. **Emerg Microbes Infect**, v. 9, n. 1, p. 761–770, 2020.

XU, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.

YAMADA, T. *et al.* Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Clin Chim Acta**, v. 509, p. 235-243, 2020.

YANG, A. P. *et al.* The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR, and PLR in COVID-19 patients. **Int Immunopharmacol**, v. 84, p. 1-7, 2020.

YANG, J. *et al.* Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. **J Med Virol**, v. 93, n. 5, p. 2662-2674, 2020.

YING, H. *et al.* The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. **Med Oncol**, v. 31, n. 12, p. 305, 2014.

YUFEI, Y. *et al.* Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Scand J Clin Lab Invest**, v. 80, n. 7, p. 536-540, 2020.

ZHANG, B. *et al.* Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. **Front Mol Biosci**, v. 7, p. 157, 2020.

ZHANG, M. *et al.* A systematic review of vaccine breakthrough infections by SARS-CoV-2 Delta variant. **Int J Biol Sci**, v. 18, n. 2, p. 889-900, 2022.

ZHANG, Y.; SUN, Y.; ZHANG, Q. Valor prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica em pacientes com câncer de mama: uma meta-análise. **Célula de Câncer Int**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2020.

ZHENG, Y. *et al.* Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 21, n. 5, p. 378-387, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, N. *et al.* A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

ZHU, X.; CHEN, Y.; CUI Y. Absolute Neutrophil Count and Mean Platelet Volume in the Blood as Biomarkers to Detect Lung Cancer. **Dis Markers**, 1371964, 2020.

APÊNDICE A – MANUSCRITO SUBMETIDO

O manuscrito foi submetido ao “*Journal of Investigative Medicine*”, classificado de acordo com o Qualis Capes como periódico B1.

Hematological ratios in coronavirus disease 2019 patients with and without invasive mechanical ventilation

Natieli Flores Fernandes¹, Isabella Ferreira Costa¹, Karla Nunes Pereira^{1,2}, José Antonio Mainardi de Carvalho^{1,2}, Clóvis Paniz¹

¹Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

²Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

Abstract

Patients with the most severe form of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) often require invasive ventilation. Determining the best moment to intubate a COVID-19 patient is complex decision and can result in important consequences for the patient. Therefore, markers that could aid in clinical decision-making such as hematological indices are highly useful. These markers are easy to calculate, do not generate extra costs for the laboratory, and are readily implemented in routine practice. Thus, this study aimed to investigate differences in the ratios calculated from the hemogram between patients with and without the need for invasive mechanical ventilation and a control group. This was an observational retrospective analysis of 212 patients with COVID-19 that were hospitalized between April 1, 2020 and March 31, 2021 who were stratified as invasive mechanical ventilation (IMV) (n=129) or did not require invasive mechanical ventilation (NIMV) (n=83). A control group of 198 healthy individuals was also included. From the first hemogram of each patient performed after admission, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (d-NLR), the lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), the neutrophil-to-platelet ratio (NPR), and the systemic immune-inflammation index (SII) were calculated. All hematological ratios exhibited significant differences between the control group and COVID-19 patients. NLR, d-NLR, SII, and NPR were higher in the IMV group than they were in the NIMV group. The hematological indices addressed in this study demonstrated high potential for use as auxiliaries in clinical decision-making regarding the need for invasive mechanical ventilation.

Keywords: COVID-19; Hematological ratios; NLR; NPR; Mechanical Ventilation

INTRODUCTION

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) that is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is characterized by a large inflammatory response. Thus,

markers of systemic inflammation may be useful as a prognosis indicator for the most severe form of this disease.[1,2]

The broad clinical spectrum of COVID-19 that has not yet been fully elucidated makes it necessary to investigate laboratory tests that can assist in the risk stratification of patients. In this context, hematologic ratios such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (d-NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII) represent inflammatory markers that have already been described as diagnostic auxiliars for the diagnosis and prognosis of other diseases.[3–6]

A number of studies have demonstrated that NLR, d-NLR, PLR, LMR, and SII in addition to the neutrophil-to-platelet ratio (NPR) may be useful in regard to the risk stratification of COVID-19 patients.[2,7,8] Despite the increasing number of studies relating these markers to prognosis and mortality in the context of COVID-19, studies involving aspects of treatment such as the need for invasive mechanical ventilation (IMV) still lack critical information, and further studies examining these aspects will assist in the effective management of COVID-19 patients.[7,9,10]

Due to the intense involvement of the airways in patients who have progressed to more severe forms of COVID-19, the use of IMV is expressive. Choosing the most appropriate time to intubate a patient often represents a complex decision, and such a procedure can result in important consequences for the patient. While IMV saves lives, early intubation over a long period can expose patients to a series of complications.[11,12]

Formulating an approach that can include hemogram ratios is beneficial for clinical decision making. These markers possess the advantage of being calculated from the hemogram (complete blood count), an analysis that is commonly performed routinely for most diseases. They are easy to calculate, do not generate extra costs for the laboratory, and are readily implemented in routine practice. Thus, this study aimed to investigate differences in the ratios calculated from the hemogram between the control group and patients with and without the need for invasive mechanical ventilation.

MATERIALS AND METHODS

All patients diagnosed with COVID-19 (confirmed by RT-PCR or rapid antigen test) admitted to the University Hospital of Santa Maria (HUSM) between April 1, 2020 and March 31, 2021 were included. During this period, a total of 478 patients were hospitalized at HUSM with COVID-19. The following were excluded from this study: 55 patients with cancer; 3 patients hospitalized for serious accidents; 2 patients with lupus erythematosus; 2 patients with appendicitis; 39 patients due to lack

of information in the medical records; 20 patients due to transfer to other hospitals; 58 pregnant women; 87 patients that were less than 18 years old. Thus, 212 COVID-19 patients were used in this study. Additionally, a control group of 198 apparently healthy individuals was included.

Clinical and laboratory data were obtained from the electronic medical records from the hospital. Clinical data included sex, age, days elapsed from symptom onset to admission, mortality, comorbidities (including obesity, hypertension, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), and medication use after admission (including anticoagulants, antibiotics, corticosteroids, chloroquine, and ivermectin). Laboratory data included the first hemogram (complete blood count) for each patient after hospitalization. From these data, the following parameters were calculated: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); neutrophil-to-lymphocyte ratio (d-NLR; division of total neutrophils divided by leukocytes minus total neutrophils); lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR); platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); neutrophil-to-platelet ratio (NPR); systemic immune-inflammation index (SII; multiplication of platelets by total neutrophils followed by division by total lymphocytes).

Patients were stratified into two groups that included patients requiring invasive mechanical ventilation (IMV) (n=129) and those who did not require invasive mechanical ventilation (NIVM) (n=83). This study was approved by the UFSM Research Ethics Committee (CAAE 30917320.5.0000.5346).

Statistical analysis

The analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 and GraphPad Prism. Categorical variables are expressed as the number of individuals and percentages and were compared using the chi-square test. Continuous variables are expressed as median and interquartile ranges, and the comparison between groups was performed using the Mann-Whitney test when comparing two groups and the Kruskal-Wallis test when comparing three groups. In the latter case, a significant Dunn's test was performed. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was used.

RESULTS

The majority of the 212 COVID-19 patients were men, and the median age was 61y. Among these patients, 129 (60.85%) required invasive mechanical ventilation (IMV), and of these, 75 (58.1%) died. The characteristics of all study patients and also the presence of comorbidities and any drugs used are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics, comorbidities and medications use by COVID-19 patient seen in the first year of pandemic at University Hospital of Santa Maria and healthy controls

	Control (n=198)	NIMV (n=83)	IMV (n=129)	p
Age (years)	33 (23-45) ^a	61 (46-70) ^b	61 (52-70) ^b	<0.001
Male	116 (58.6%)	50 (60.2%)	81 (62.8%)	0.750
Symptomatic days		6 (2-11)	9 (5-12)	0.021
Comorbidities		66 (81.5%)	111 (87.4%)	0.242
Obesity		26 (46.4%)	70 (55.6%)	0.255
Arterial hypertension		44 (54.3%)	73 (59.3%)	0.477
Diabetes		27 (33.8%)	50 (40.7%)	0.322
COPD		10 (12.3%)	13 (10.6%)	0.695
Anticoagulants		75 (90.4%)	118 (91.5%)	0.782
Antibiotic		69 (83.1%)	121 (93.8%)	0.013
Corticosteroids		56 (67.5%)	113 (87.6%)	<0.001
Chloroquine		7 (8.4%)	10 (7.9%)	0.884
Ivermectin		10 (12%)	21 (16.4%)	0.382
Mortality		13 (15.7%)	75 (58.1%)	<0.001

NIMV: No invasive mechanical ventilation; IMV: Invasive mechanical ventilation; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Continuous variables are shown as median and interquartile ranges values (in parentheses). The groups were compared by Kruskal-Wallis test or Mann-Whitney. Categorical variables are shown as number of patients and percentage (in parentheses). The groups were compared by Chi-square test. In each line different lowercase letters indicate significant differences ($p < 0.05$).

Regarding complete blood counts, IMV patients exhibited higher leukocyte and neutrophil counts compared to those of the NIMV group ($p < 0.001$). Complete blood count data for COVID-19 patients were stratified according to the need for invasive mechanical ventilation and for the healthy controls are presented in Table 2.

Table 2. Complete blood count at admission in COVID-19 patient seen at University Hospital of Santa Maria and in healthy controls

	Control (n=198)	NIMV (n=83)	IMV (n=129)	p
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	6.97 (6.00-8.09) ^a	8.17 (5.79-12.73) ^b	11.43 (8.00-14.66) ^c	<0.001
Immature Granulocyte (x10 ⁹ /L)	0.02 (0.01-0.02) ^a	0.09 (0-0.71) ^b	0.58 (0.10-1.26) ^c	<0.001
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	3.86 (3.08-4.87) ^a	6.39 (4.09-9.90) ^b	9.83 (6.37-13.53) ^c	<0.001
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	2.22 (1.94-2.56) ^a	1.05 (0.64-1.45) ^b	0.73 (0.46-1.02) ^c	<0.001
Monocytes (x10 ⁹ /L)	0.57 (0.46-0.67) ^a	0.47 (0.33-0.76) ^{a,b}	0.50 (0.24-0.71) ^b	0.022
Eosinophils (x10 ⁹ /L)	0.15 (0.10-0.23) ^a	0 (0-0.8) ^b	0 ^c	<0.001
Basophils (x10 ⁹ /L)	0.03 (0.02-0.04) ^a	0 (0-0.02) ^b	0 (0-0.01) ^b	<0.001
Platelets (x10 ⁹ /L)	220 (194-260) ^a	236 (187-320) ^a	218 (174-284) ^a	0.177
Erythrocytes (x10 ¹² /L)	4.83 (4.50-5.11) ^a	4.35 (3.73-4.73) ^b	4.39 (4.00-4.73) ^b	<0.001
Hemoglobin (g/L)	14.3 (13.2-15.2) ^a	12.6 (11.1-13.7) ^b	12.7 (11.4-13.8) ^b	<0.001
MCV (fL)	88.0 (85.7-90.1) ^a	88.5 (85.9-92.5) ^{a,b}	89.3 (85.4-93.2) ^b	0.014
MCH (pg)	29.7 (28.8-30.5) ^a	29.2 (28.1-30.5) ^{a,b}	29.2 (28.0-30.1) ^b	0.003
RDW (%)	13.2 (12.8-13.6) ^a	14.0 (13.4-14.8) ^b	14.4 (13.8-15.1) ^c	<0.001

MCV: Medium corpuscular volume; MCH: Mean corpuscular hemoglobin; RDW: Red cell distribution width; NIMV: No invasive mechanical ventilation; IMV: Invasive mechanical ventilation. Variables are shown as median and interquartile ranges (in parentheses). The groups were compared by Kruskal-Wallis test. When significant Dunns' test was performed. In each line different lowercase letters indicate significant differences (p<0.05).

When hemogram ratios were considered, IMV patients exhibited higher values as indicated in Table 3. Comparative data between the COVID-19 group and healthy controls are illustrated in Figure 1.

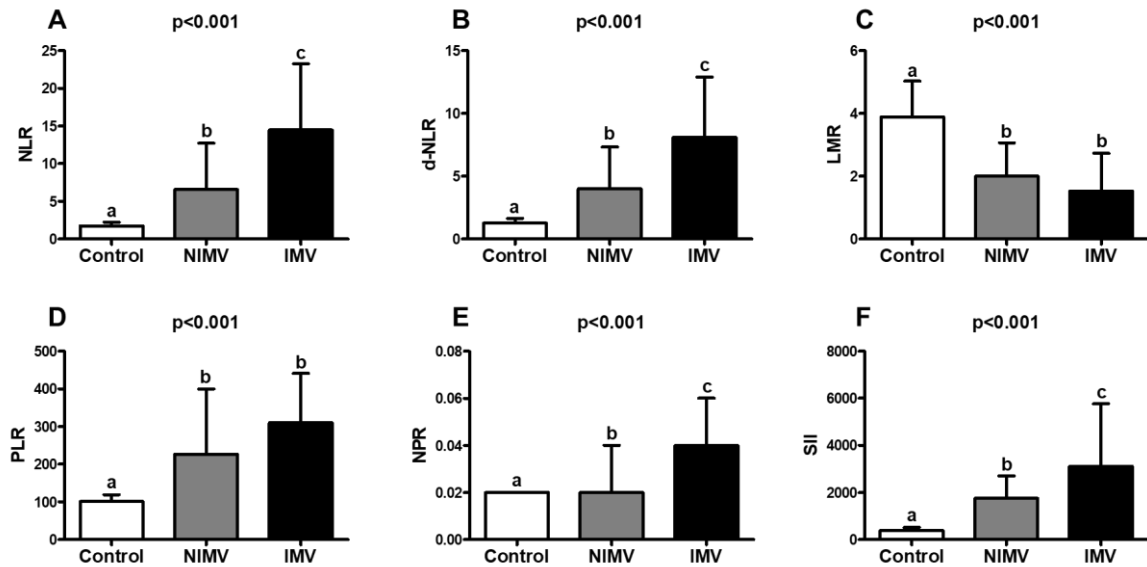
Table 3. Admission complete blood count rate observed in COVID-19 patient admitted at University Hospital of Santa Maria and their controls

	Control (n=198)	NIMV (n=83)	IMV (n=129)	p
NLR	1.75 (1.42-2.24) ^a	6.58 (3.29-12.7) ^b	14.5 (8.10-23.2) ^c	<0.001
d-NLR	1.28 (1.07-1.64) ^a	4.00 (2.23-7.33) ^b	8.09 (4.81-12.89) ^c	<0.001
LMR	3.89 (3.22-5.02) ^a	2.00 (1.25-3.07) ^b	1.53 (1.00-2.73) ^b	<0.001
PLR	101 (84-119) ^a	227 (159-400) ^b	310 (207-441) ^b	<0.001
NPR	0.02 (0.01-0.02) ^a	0.02 (0.02-0.04) ^b	0.04 (0.03-0.06) ^c	<0.001
SII	387 (302-522) ^a	1748 (793.6-2705) ^b	3115 (1429-5769) ^c	<0.001

IMV: patient with invasive mechanical ventilation; NIMV: patient without invasive mechanical ventilation; NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; d-NLR: Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; LMR: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio; PLR: Platelet-to-Lymphocyte Ratio; NPR: Neutrophil-to-Platelet Ratio; and SII: Systemic Immune-Inflammation Index

Data are presented by median and interquartile range. * The groups were compared by Kruskal-Wallis test. When significant, Dunns' test was performed. In each panel bars with different lowercase letters indicate significant differences ($p < 0.001$).

Figure 1. (A) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR); (B) Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (d-NLR); (C) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR); (D) Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR); (E) Neutrophil-to-Platelet Ratio (NPR); and (F) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) observed in the first complete blood count performed to COVID-19 patient admitted at University Hospital of Santa Maria and their controls



Data are presented by median and interquartile range. The groups were compared by Kruskal-Wallis test. When significant Dunns' test was performed. In each panel bars with different lowercase letters indicate significant differences ($p < 0.001$).

Complete blood count ratios at admission were also evaluated in patients with IMV who survived and compared to those of IMV non-survivors. No differences were observed in the hemogram ratios between the two groups.

DISCUSSION

In this study, we retrospectively analyzed data from patients with COVID-19 that were admitted to a tertiary-care university hospital during the first year of the SARS-CoV-2 pandemic. Our investigation focused on determining differences in blood count parameters, particularly in regard to hematologic ratios, between patients who required invasive mechanical ventilation during hospital admission and those who did not require this care. In this manner, alternative parameters such as hematological ratios emerged as interesting alternatives for diagnosis, as they do not add cost or complexity of execution to the tests that are routinely performed.

Recently, a combination of tests that includes NLR, d-NLR, LMR, PLR, NPR, and SII has been used to stratify COVID-19 patients. To our knowledge, this is the first study to evaluate the above-mentioned parameters from the first hemogram of patients admitted with COVID-19 by comparing subjects who required invasive mechanical ventilation (IMV) to those who did not require this care (NIMV). Interestingly, the IMV group exhibited higher values for NLR, d-NLR, NPR, and SII than did the NIMV group. Furthermore, the IMV group possessed higher values for leukocytes, immature granulocytes, neutrophils, and eosinophils and lower lymphocyte counts than did the NIMV group, thus demonstrating a higher inflammatory state in IMV patients that was detectable as early as in the first hemogram.

Previous studies have demonstrated that leukocytosis, neutrophilia, and lymphocytopenia are common findings in COVID-19 patients presenting with more severe forms of the disease, likely indicating that targeted invasion by viral particles causes lymphocyte destruction.[13–15] In agreement with this, our results corroborate those already described in the literature but also highlight the hematologic ratios that could assist in the stratification of patients with COVID-19 in regard to the need for IMV.

Zheng *et al.* observed higher leukocyte and neutrophil counts and lymphocytopenia during the progression of COVID-19 in patients requiring IMV. These counts returned to normal on the day of discharge.[13] In another study, the complete blood count was tracked from day 1 to day 19, and it was observed that non-survivors developed more severe lymphocytopenia and higher neutrophil counts than did survivors.[14] Although our study did not follow the patients day-by-day, the IMV group members that survived did not demonstrate differences in the first hemogram when compared to non-survivors regarding leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and hematological ratios.

During the inflammatory processes triggered by COVID-19, neutrophils are recruited to the lungs of patients, and as the disease progresses, the number of neutrophils in circulation gradually increases.[16] Analysis of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells from COVID-19 patients indicated that high levels of chemokines CXCL-2 and CXCL-8 may contribute to the recruitment of neutrophils to the site of infection, thus contributing to neutrophilia.[17] Lymphopenia may be caused by bone marrow suppression, pulmonary entrapment, direct infection of lymphocytes with SARS-CoV-2, high amounts of inflammatory cytokines that prevent T cell proliferation and survival, and destructive effects on lymphatic tissues such as the thymus and spleen.[18–22]

As COVID-19 is a systemic disease that primarily injures the vascular endothelium, patients who develop acute respiratory distress syndrome require expert and individual management with

consideration of vasocentric features. These measures are essential, as these patients may eventually develop multiorgan failure that can occur even when the patient is not of advanced age or predisposed to preexisting comorbidities.[23]

However, the advantages of early invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19 have been discussed. Certain experts have argued that mechanical ventilation should be employed early, as vigorous and spontaneous inspiratory efforts can lead to self-induced lung injury in patients. They believed that early intubation prevented the progression of mild disease to more severe lung injury.[23] One of the reasons for the encouragement of early invasive mechanical ventilation during the pandemic was the concern for aerosol generation from noninvasive oxygenation therapies facilitating nosocomial viral transmission.[24–26]

Nevertheless, complications may occur due to invasive mechanical ventilation and should be considered. Acute laryngeal injury and barotrauma that may include lung tension cysts, pneumomediastinum, and pulmonary interstitial emphysema may occur more easily as a consequence of endotracheal intubation.[27–29]

Thus, in the context of COVID-19 IMV represents a major treatment intervention for patients with severe pulmonary dysfunction and can save lives; however, unnecessary exposure can cause harmful consequences. Therefore, clinical decision making is crucial, and elements that can aid in this process are always welcome. Although we observed significant differences between the usual blood count (e.g., WBC, neutrophils, and lymphocytes) data, the data regarding the increase or decrease of these cells are still conflicting and require further investigation. For example, WBC counts ranged from normal to reduced and increased in patients with severe disease.[30–33] In this context, hematological ratios could provide an important tool to differentiate between cases.

Severe cases tended to exhibit a higher NLR that is used to predict the severity of the disease in the early stage of COVID-19 and also to predict mortality.[34–36] NLR combined with IgG was reported to be a better predictor than was neutrophil count alone in regard to predicting the severity of COVID-19.[37] Moisa *et al.* (2021) demonstrated that dynamic changes in the hematological indices NLR, d-NLR, SII at 48h are correlated with disease progression and severity, systemic inflammation, IMV need, and death.[8] In agreement with this study, we also observed differences in the NLR, d-NLR, and SII between hospitalized patients with and without the need for IMV. Additionally, we were able to make comparisons to the control group, and we demonstrated that there was also a significant difference among the three groups. The median scores also exhibit increasing values from control to NIMV and from NIMV to IMV with significant differences among these groups, thus highlighting their clinical utility.

Regarding LMR and PLR, there were no differences in NIMV and IMV between patients with COVID-19 and healthy controls. Other studies also observed no statistical difference in PLR in relation to intubation or its association with increased morbidity and mortality.[8,38] Therefore, the LMR and PLR appear to be more useful for comparing patients with and without COVID-19.

The limitations of our study include the lack of a follow-up to build an association between modification in hematological ratios and clinical deterioration. Additional limitations include not identifying the different clinical stages in which patients reached hospital care, the lack of standardization of care or a protocol in the first months of the pandemic, and the absence of arterial blood gas information that could significantly complement the interpretation of our data. Despite this, we demonstrated important differences between hemogram ratios in the IMV group compared to the NIMV group, and this information when used together with previous criteria could be very helpful in regard to defining the most appropriate time to intubate a patient with COVID-19 without any additional cost of analysis.

CONCLUSION

We demonstrated higher NLR, d-NLR, PLR, NPR, and SII and lower MRL ratios in IMV patients, thus denoting the worsening of the clinical picture that corroborates the strong inflammatory characteristics of SARS-COV-2. Furthermore, IMV patients demonstrated higher values for NLR, d-NLR, NPR, and SII than did NIMV patients.

As these hematological ratios are low-cost markers that do not require additional analyses, they could be interesting and potential auxiliaries for use in clinical decision-making regarding the need for invasive mechanical ventilation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to University Hospital of Santa Maria for making the data available for this study.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING

NFF has fellowships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NFF designed the research study, collected the data, analyzed the data and wrote the paper. IFC and KNP collected the data, analyzed the data and reviewed the paper. JAMC designed the research study, performed statistical analysis and reviewed the paper. CP designed the research study, analyzed the data, performed statistical analysis, wrote and reviewed the paper.

REFERENCES

1. Zhu X, Chen Y, Cui Y. Absolute Neutrophil Count and Mean Platelet Volume in the Blood as Biomarkers to Detect Lung Cancer. *Dis Markers*. 2020; 1371964.
2. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84:106504.
3. Rinaldi I, Hamonangan R, Azizi MS, et al. Diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio and D-Dimer as biological markers of deep vein thrombosis in patients presenting with unilateral limb edema. *J Blood Med*. 2021; 12:313-325.
4. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020; 20(2):248-253.
5. Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2014; 31(12):305.
6. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin*. 2018; 16(4):255-261.
7. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med*. 2021; 69(5):962-969.
8. Moisa E, Corneci D, Negoita S, et al. Dynamic changes of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, systemic inflammation index, and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predict invasive mechanical ventilation need and death in critically ill covid-19 patients. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1656.
9. Aly MM, Meshref TS, Abdelhameid MA, et al. Can hematological ratios predict outcome of covid-19 patients? A multicentric study. *J Blood Med*. 2021; 12:505-515.
10. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021; 11:100803.

11. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):78.
12. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(4):407-418.
13. Zheng Y, Sun Ljun, Xu M, et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21(5):378-387.
14. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020; 108(1):17-41.
15. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(8):1839-1841.
16. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(7):681-686.
17. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):761-770.
18. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol*. 2021; 99:107995.
19. Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, et al. Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study. *Transl Oncol*. 2021; 14(1):100943.
20. Gil-Etayo FJ, Suárez-Fernández P, Cabrera-Marante O, et al. T-Helper Cell Subset Response Is a Determining Factor in COVID-19 Progression. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11:624483.
21. Berthelot JM, Lioté F, Maugars Y, Sibilia J. Lymphocyte Changes in Severe COVID-19: Delayed Over-Activation of STING? *Front Immunol*. 2020; 11:607079.
22. Ahmadi E, Bagherpour Z, Zarei E, Omidkhoda A. Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. *Pathol Res Pract*. 2022; 231:153782.
23. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020; 323(22):2329-2330.
24. McGain F, Humphries RS, Lee JH, et al. Aerosol generation related to respiratory interventions and the effectiveness of a personal ventilation hood. *Crit Care Resusc*. 2020; 22(3):212-220.
25. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5):506-517.
26. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(1):54-66.

27. Shinn JR, Kimura KS, Campbell BR, et al. Incidence and Outcomes of Acute Laryngeal Injury after Prolonged Mechanical Ventilation. *Crit Care Med*. 2019; 47(12):1699-1706.
28. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol*. 2022; 29(1):23-34.
29. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. *Radiology*. 2020; 297(2):E252-E262.
30. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708-1720.
31. Sun S, Cai X, Wang H, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:174-180.
32. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062.
33. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 509:235-243.
34. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scand J Clin Lab Invest*. 2020; 80(7):536-540.
35. Liu L, Zheng Y, Cai L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(2):329-335.
36. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021; 42:60-69.
37. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7:157.
38. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(1):211-221.