



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

CLEANE PEREIRA SOUZA
KAROLYNNE MACHADO DE SAMPAIO

**ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO COM A GRAVIDADE DA
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA
2023

CLEANE PEREIRA SOUZA
KAROLYNNE MACHADO DE SAMPAIO

**ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO COM A GRAVIDADE DA
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Delta do Parnaíba-
UFDPAr, como requisito obrigatório para
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto.

PARNAÍBA
2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde
Serviço de Processamento Técnico

S725a Souza, Cleane Pereira

Associação da relação neutrófilo/linfócito com a gravidade da Covid-19: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] Cleane Pereira Souza, Karolynne Machado de Sampaio. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

1. Covid-19. 2. NJR. 3. Prognóstico. 4. Gravidade. 5. Mortalidade. 6. Preditor. I. Sampaio, Karolynne Machado de. II. Título.

CDD: 613.7

CLEANE PEREIRA SOUZA
KAROLYNNE MACHADO DE SAMPAIO

**ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO COM A GRAVIDADE DA
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

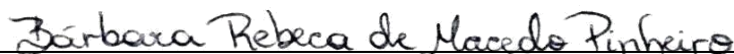
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito final para obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em 30 de março de 2023

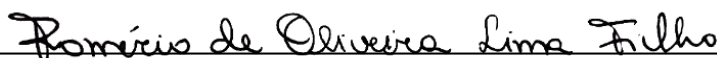
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto (orientador)



B.Sc. Bárbara Rebeca de Macedo Pinheiro



B.Sc. Romério de Oliveira Lima Filho

RESUMO

Os parâmetros inflamatórios do sangue periférico mudam de forma significativa com a progressão da doença, desse modo é importante a análise destes na admissão hospitalar. Estudos relataram que o valor da razão neutrófilos/linfócitos (NLR, do inglês *neutrophil/lymphocyte ratio*) se mostrou elevado em casos graves de COVID-19, podendo prever gravidade e mortalidade nos pacientes infectados. Dessa forma, faz-se necessário investigar as possíveis alterações nos valores da NLR pois auxilia no prognóstico e progressão da doença. Essa revisão sistemática teve como objetivo analisar, a partir da literatura, a associação da NLR com a gravidade de pacientes com COVID-19. Foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, com estudos que foram publicados entre fevereiro de 2020 a dezembro de 2022. Um total de 38 estudos foram considerados, incluindo um total de 9865 pacientes. Os pacientes com o valor da NLR superior a 3,13 possuíam chances de desenvolver a forma grave da doença e estava intimamente ligado a mortalidade. Outros estudos mostraram que pacientes com o valor da NLR superior a 6,7 devem receber um cuidado maior por serem considerados gravemente enfermos. O melhor valor de corte para prever mortalidade intra-hospitalar dos pacientes é de 11,38. O NLR foi de grande valia como preditor de prognóstico de infecção durante a pandemia da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; NLR; prognóstico; gravidade; mortalidade; preditor.

ABSTRACT

Peripheral blood inflammatory parameters change significantly with the progression of the disease, so it is important to analyze these parameters upon hospital admission. Studies have reported that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) value is elevated in severe cases of COVID-19, and it can predict the severity and mortality of infected patients. Thus, it is necessary to investigate possible changes in NLR values to aid in the prognosis and progression of the disease. This systematic review aimed to analyze, based on the literature, the association of NLR with the severity of patients with COVID-19. A bibliographic search was conducted in the PUBMED database, including studies published between February 2020 and June 2022. A total of 38 studies, comprising 9.865 patients, were considered. Patients with an NLR value higher than 3.13 were more likely to develop severe disease and were closely linked to mortality. Other studies showed that patients with an NLR value greater than 6.7 should receive greater care as they are considered critically ill. The optimal cutoff value to predict in-hospital patient mortality is 11.38. NLR was valuable as a prognostic predictor of COVID-19 infection during the pandemic.

Key words: COVID-19; NLR; prognosis; severity; mortality; predictor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA COVID-19	9
2.2 O PAPEL DO HEMOGRAMA NA COVID-19	10
2.3 COVID-19 E NLR	10
3 OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVO GERAL	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4 METODOLOGIA.....	13
4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS	13
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	13
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	13
5 RESULTADOS.....	14
5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS	14
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	15
6 DISCUSSÃO	20
6.1 VALOR DA NLR ASSOCIADO A GRAVIDADE E AO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM COVID-19.....	20
6.2 NLR COMO UM PARÂMETRO SIGNIFICATIVO LIGADO A MORTALIDADE NA COVID-19	21
6.3 NLR ELEVADA COMO FERRAMENTA PREDITIVA PARA DIAGNÓSTICO E A ADMISSÃO DE PACIENTES COM COVID-19 NA UTI	23
7 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, uma nova cepa do coronavírus, identificado pela primeira vez na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China. Essa infecção tem uma alta taxa de hospitalização e mortalidade necessitando de cuidados intensivos (FOY et al., 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até março de 2023 já tinham sido notificados mais de 760 milhões de casos e 6 milhões de mortes em todo o mundo (OMS, 2023).

A COVID-19 é transmitida principalmente pelo trato respiratório e pode causar diversos sintomas, desde febre, tosse seca, fadiga, dispneia, até casos mais graves em que a infecção causa pneumonia viral, levando à síndrome respiratória aguda grave, que pode resultar em óbito (ZHANG et al., 2020). Anteriormente a essa pandemia de SARS-CoV-2, houve uma epidemia de SARS-CoV, em 2003, e MERS-CoV, em 2012, esses vírus compartilham características semelhantes por pertencerem à mesma família (FEHR & PERLMAN, 2015).

O coronavírus causa diversas alterações no organismo, dentre as quais destacam-se as hematológicas, que são observadas através de um teste de baixo custo, o hemograma (LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021). Os parâmetros inflamatórios do sangue periférico mudam de forma significativa com a progressão da doença, desse modo é importante a análise destes na admissão hospitalar, pois permitem verificar o estado da infecção pelo SARS-CoV-2 e são úteis para estabelecer possíveis riscos e orientar as decisões terapêuticas em pacientes (ACAR et al., 2021).

A razão neutrófilos/linfócitos (NLR, do inglês *neutrophil/lymphocyte ratio*) é um biomarcador inflamatório obtido a partir da combinação das contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos no sangue. O aumento do valor da NLR está ligado a níveis altos de inflamação em doenças, sejam elas infecciosas ou não (LIU et al., 2020). Recentemente, estudos relataram que o valor da NLR se mostrou elevado em casos graves de COVID-19, podendo prever gravidade e mortalidade nos pacientes infectados (SHANG et al., 2020; YANG et al., 2020).

Dessa forma, faz-se necessário investigar as possíveis alterações nos valores da NLR encontradas em exames laboratoriais de rotina, observados especificamente em pacientes que foram infectados pelo SARS-CoV-2, pois suspeita-se que o

monitoramento das anormalidades dos níveis da NLR auxilie no prognóstico e progressão da doença, fazendo com que sejam adotadas medidas específicas visando buscar uma melhora para esses pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA COVID-19

A COVID-19 surgiu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e foi denominada como síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 ou COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (FERRARI, 2020). Historicamente, entre os anos de 2002 e 2003, na província de Guangdong, na China, houve um surto de SARS-CoV, pertencentes a um grupo 2b β -coronavírus, identificado como o agente causador do surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Durante o surto de 2002-2003, aproximadamente 8.098 casos ocorreram com 774 óbitos, resultando em uma taxa de mortalidade de 9%. Essa taxa foi muito maior em idosos, chegando a 50% em indivíduos com mais de 60 anos de idade. Em junho de 2003, o surto causado pelo SARS-CoV foi controlado, depois da medida de quarentena aplicada (ZAKI et al., 2012).

Porém, nove anos depois surge um novo vírus chamado Síndrome Respiratória do Oriente Médio-CoV (MERS-CoV), este, por sua vez, causou uma séria infecção do trato respiratório altamente patogênico na Arábia Saudita e em outros países do Oriente Médio em 2012. Apesar desse vírus ter causado muitas perdas de vidas, foi possível controlar sua transmissão no ano de 2013, embora ainda tivesse alguns casos esporádicos durante esse mesmo ano (FEHR e PERLMAN, 2015).

Atualmente, sabe-se que a COVID-19 é uma doença transmissível por inalação ou por contato direto com gotículas infectadas. Com isso, a OMS determinou que as pessoas adotassem o isolamento social como estratégia para redução da vulnerabilidade do vírus, pois o objetivo dessa medida, a princípio, parecia suficiente para conter o avanço da COVID-19 para os países vizinhos. No entanto, a sua rápida propagação chegou a nível mundial e levou a OMS a declarar, em 11 de março de 2020, a infecção COVID-19 como uma pandemia mundial (SOUTO, 2020).

Todos os pacientes que contraíram a COVID-19 apresentaram sintomas semelhantes. Os sintomas mais observados incluem febre, fadiga, tosse seca, congestão das vias aéreas superiores, produção de escarro, mialgia e, principalmente, a falta de ar. Esses sintomas podem ocorrer de forma leve ou grave,

variando de pessoa para pessoa, ou seja, se a pessoa é considerada saudável, apresentará sintomas leves caso seja infectada pelo SARS-CoV-2, já as pessoas que apresentam alguma comorbidade preexistente, idosos ou imunossupressores, serão sujeitas a apresentar quadro mais grave da COVID-19, podendo levar a óbito (FERRARI, 2020).

2.2 O PAPEL DO HEMOGRAMA NA COVID-19

O hemograma é um exame laboratorial que analisa informações específicas das células que compõem o sangue: hemácias, leucócitos e plaquetas. Além de ser considerado um exame de rotina, é um teste de fácil mensuração, de baixo custo, disponível e confiável que pode ser de grande utilidade para acompanhar a evolução da doença, estabelecer o risco de mortalidade na admissão hospitalar e orientar os médicos em relação as decisões terapêuticas nos pacientes com COVID-19 (LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021).

Desde o início da pandemia é indispensável a análise discriminativa dos biomarcadores hematológicos em pacientes com ou sem as formas graves da COVID-19. Vários marcadores foram correlacionados com desfechos ruins, incluindo contagem dos glóbulos brancos periféricos, razão plaqueta-linfócito, razão linfócito-monócito e a NLR (MANTI et al., 2022). É de grande importância iniciar o tratamento de forma rápida conforme a deterioração dos pacientes e o hemograma pode ser um indicador de quais pacientes podem se beneficiar de uma terapia anti-inflamatória precoce (ACAR et al., 2021).

Dessa forma, o hemograma é uma ferramenta ao alcance de todos os médicos e hospitais, que não possuem materiais e meios técnicos para a realização de estudos imunológicos complexos, que na maioria das vezes produzem resultados tardios. A análise das proporções das células sanguíneas que são obtidas a partir do hemograma forneceria mais informações do que analisando os parâmetros de forma isolada (TERPOS et al., 2020).

2.3 COVID-19 E NLR

Com base no hemograma, a NLR é obtida pela divisão da contagem absoluta de neutrófilo e linfócito, na qual permitirá indicar o estado de inflamação geral do

paciente (MANTI et al., 2022). Foi relatado, no estudo de caso-controle de Sayed et al. (2021), que a NLR se tornou uma ferramenta de grande valia na identificação do estado clínico de pacientes com COVID-19, pois o valor prognóstico da NLR tornou possível a detecção de infecções graves, isto é, pacientes graves apresentavam NLR aumentado, o que significa dizer que estes pacientes deveriam ser monitorados.

No início da pandemia, foi observado que pacientes com COVID-19 apresentavam o valor da NLR aumentado, então estudiosos investigaram qual seria seu papel como biomarcador laboratorial. A partir disso, através dos exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 que mostraram alterações nos valores dos neutrófilos e linfócitos, ficou determinado que a NLR é útil para avaliar o prognóstico de mortalidade para pacientes em estado grave da doença, aumentando o risco de internação destes em unidades de terapia intensiva (UTI) (MENG et al., 2020).

Anterior a observação do aumento da NLR em pacientes com COVID-19, esse parâmetro já era utilizado como fator de prognóstico para pacientes com sepse, pois pacientes com sepse apresentam infecções graves causando uma intensa inflamação sistêmica (PONTE et al., 2020). O estado inflamatório sistêmico e a atividade da doença estão relacionados com a NLR, principalmente com relação ao prognóstico de doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, tumores e doenças infecciosas (CITU et al., 2022).

Sendo assim, Yang et al. (2022) afirmam que a NLR pode ser usada como fator prognóstico para COVID-19, pois a NLR aumentada serve como um sinalizador laboratorial que auxilia o prognóstico para pacientes com COVID-19, possibilitando ao médico maior precisão avaliativa desses pacientes. Outro ponto importante identificado por esses autores foi que, além da observação do aumento da NLR, a idade do paciente também deve ser avaliada, pois serve como ferramenta avaliativa, já que a idade também influencia na gravidade dos sintomas clínicos da doença. Portanto, o índice da NLR é uma medida eficaz e segura para um diagnóstico precoce de COVID-19 (SHAHID et al., 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Essa revisão sistemática tem como proposta analisar como o valor da NLR se associa com a gravidade de pacientes com COVID-19.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o papel do valor da NLR em pacientes com diagnóstico de COVID-19.

- Compreender como o prognóstico de pacientes com COVID-19 pode estar relacionado com o valor elevado da NLR.

4 METODOLOGIA

Esta é uma revisão sistemática com base nas diretrizes do protocolo PRISMA (Moher et al., 2009), que envolve a pesquisa em base de dados, critérios de inclusão ou exclusão e a extração de dados com base nos resultados dos artigos selecionados.

4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Para esta revisão foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, com estudos que foram publicados entre fevereiro de 2020 a dezembro de 2022. A estratégia de busca foi feita utilizando as seguintes palavras chaves: *COVID-19 and NLR*, *COVID-19 y NLR*, *COVID-19 e NLR*. Inicialmente, executou-se uma leitura preliminar dos resumos, materiais e metodologia para a seleção dos artigos. Foram pesquisados artigos apenas em português, espanhol e inglês.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

As publicações que foram achadas a partir dessa estratégia de seleção inicial foram analisadas por duas autoras e logo depois refinadas pelos seguintes critérios de inclusão: (1) artigos que tivessem como objetivo investigar o papel da NLR no prognóstico de pacientes graves com COVID-19; (2) artigos completos. Foram descartados: (1) revisões de literatura, (2) artigos repetidos, (3) artigos com objetivos referentes a outros temas ou (4) que não tinham como objetivo direto analisar a relação entre a COVID-19 e a NLR.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

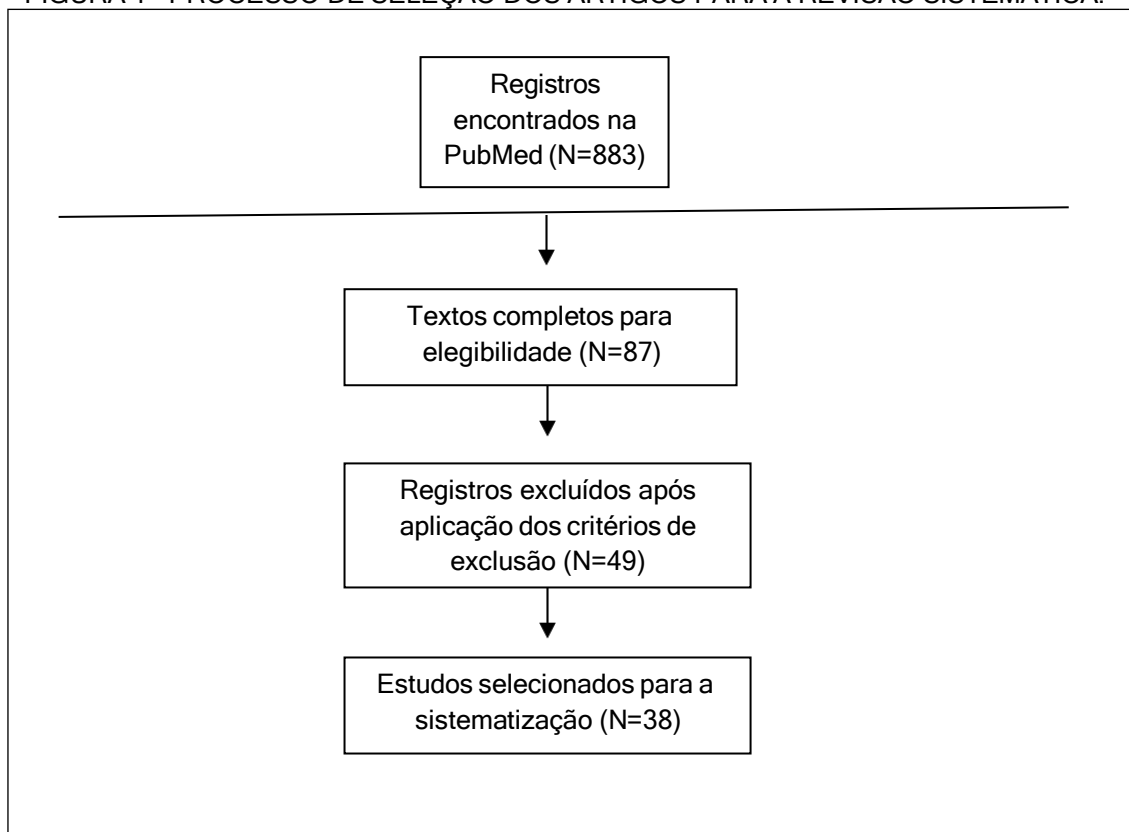
Foi feita a divisão dos artigos em uma tabela caracterizando cada estudo quanto ao tipo de pesquisa, nomes dos autores, ano, objetivos do estudo, indivíduos estudados e os principais resultados. Os dados foram extraídos por duas autoras e houve discussão entre ambos, caso acontecesse alguma divergência.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa na base de dados por meio de palavras chaves resultou inicialmente em um total de 883 artigos. Depois de refinada a busca com a leitura do resumo foram identificados 87 artigos elegíveis para a revisão de texto completo. Após uma avaliação minuciosa, de acordo com os critérios de elegibilidade, 38 estudos possuíam características que preenchiam os critérios de inclusão (Figura 1).

FIGURA 1 - PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA.



Fonte: O autor (2023)

Os resultados contam com uma predominância de estudos de caso-controle e estudos de caso retrospectivo com ano de maior publicação sendo em 2021 (KAELEY et al., 2021; KILERCİK et al., 2021; SEYIT et al., 2021), que avaliaram a eficácia do valor da NLR na gravidade de pacientes com COVID-19. As amostras variam de 1 a 6893 indivíduos e com predomínio de ambos os sexos nos estudos (AL-MAZEDI et al., 2022; FATHALLA et al., 2022). Em relação à idade, variaram de 18 (BASBUS et al., 2020) a 79 anos (SUKRISMAN et al., 2021), desse modo foi

observado uma variedade muito grande de idade, deixando claro que o valor da NLR pode auxiliar no prognóstico de pacientes nas mais variadas faixas etárias.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A análise do conteúdo dos artigos foi realizada por meio de estudo, tipo de amostra, itens avaliados e resultados principais (Tabela 1).

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ASSOCIANDO A NLR COM A GRAVIDADE DE PACIENTES COM COVID-19.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Itens avaliados	Principais resultados
Fathalla et al. (2022)	Estudo caso-controlado	45 pacientes normais de ambos os sexos e mesma idade.	Biomarcadores que possam ser usados no prognóstico.	HS-CRP, D-dímero, NLR e LDH, são excelentes preditores de gravidade da doença.
Matin et al. (2022)	Estudo de caso	1007 pacientes de ambos os sexos confirmados com COVID-19.	NLR e PLR no prognóstico de pacientes com COVID-19.	NLR pode ser indicada como um sinal de alerta primário de COVID-19 grave (NLR > 3,6).
Perera et al. (2022)	Estudo observacional retrospectivo	208 pacientes do sexo masculino com idade média de 56 anos.	Valor da NLR na COVID-19.	Um valor de NLR superior a 3,6 foi o melhor valor identificado para prever doença grave
Shahid et al. (2022)	Estudo transversal	172 pacientes de ambos os sexos e idades diferentes.	NLR e ALC na detecção precoce de pacientes com COVID-19.	Tanto a NLR quanto o ALC são ferramentas bastante valiosas para diagnóstico precoce da COVID-19 (pacientes foram definidos como potenciais suspeitos com valor de corte da NLR > 3,5).
Regolo et al. (2022)	Estudo observacional retrospectivo.	411 indivíduos de ambos os sexos com idade média de 72 anos.	NLR, PLR e PCR de pacientes com COVID-19.	NLR elevada é um preditor de gravidade que requer internação em UTI..

Yang et al. (2020)	Estudo retrospectivo	93 indivíduos de ambos os sexos e idades.	O efeito do sexo, idade, <u>PCR</u> , contagem de leucócitos, NLR, MLR, PLR e comorbidades em pacientes com COVID-19.	NLR e idade estão significativamente associados à gravidade da doença (Valor da NLR superior a 3,3 requer uma maior atenção).
Seyit et al. (2021)	Estudo de caso	233 pacientes de ambos os sexos e idades.	Biomarcadores de diagnóstico e valores de corte ideais em pacientes com COVID-19.	NLR foi recomendada na prática clínica para avaliar o prognóstico e gravidade de pacientes com COVID-19.
Liu et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	245 pacientes de ambos os sexos e acima de 18 anos.	NLR como preditor de mortalidade intra-hospitalar.	Pacientes com o NLR aumentado tiveram maior risco de mortalidade durante a internação.
Shang et al. (2020)	Estudo de caso	443 pacientes de ambos os sexos, idade mediana de 56 anos.	Relação entre os indicadores clínicos e gravidade do COVID-19.	NLR e PLR são fatores de risco independente para a COVID-19.
Moradi et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	219 pacientes de ambos os sexos e idades.	NLR como preditor de mortalidade.	Aumento da NLR foi associado ao risco de morte (a maioria dos pacientes com valor da NLR >3,3 morreram).
Montiel-Cervantes et al. (2021)	Estudo transversal	337 pacientes, sendo 40 falecidos.	Linfócitos e NLR em pacientes sobreviventes ou falecidos.	NLR > ou igual a 8,5 aumentou a probabilidade de morte em COVID-19 grave.
Zhang et al. (2020)	Estudo de caso	88 pacientes de ambos os sexos.	Resultados dos hemogramas de pacientes com COVID-19.	Pacientes com COVID-19 com NLR acima de 5,92 tinha probabilidade de ser ou de tornar-se um paciente grave.
Bastug et al. (2020)	Estudo de caso retrospectivo	191 de ambos os sexos pacientes com COVID-19.	Características clínicas, laboratoriais e demográficas dos pacientes.	NLR pode ser usado como uma ferramenta preditiva para determinar pacientes que necessitam de suporte de UTI (valor de corte ideal de 3,2 para prever prognóstico grave).

Liu et al. (2020)	Estudo prospectivo unicêntrico	54 pacientes de ambos os sexos com COVID-19.	NLR como preditor para doença crítica do COVID-19.	NLR com valor de corte > 3,13 como fator importante para a progressão da doença, seguido pela idade.
Kaeley et al. (2021)	Estudo de caso retrospectivo	350 pacientes com COVID-19.	NLR, MLR e PLR na gravidade da COVID-19.	MLR e PLR menores em comparação com a NLR, auxiliando no prognóstico de pacientes com pneumonia por COVID-19.
Kilercik et al. (2021)	Estudo de caso retrospectivo	97 pacientes de ambos os sexos com COVID-19.	Principais parâmetros associados a gravidade da doença.	NLR elevada com níveis reduzidos de MNR, linfócitos e plaquetas são mais prováveis de existir nos pacientes críticos.
Liang et al. (2020)	Estudo de caso retrospectivo	52 pacientes de ambos os sexos com COVID-19.	Parâmetros laboratoriais.	NLR aumentada em pacientes graves e críticos.
Asan et al., 2021.	Estudo de caso	695 pacientes de ambos os sexos com COVID-19.	Achados hematológicos em pacientes da UTI.	Os pacientes que foram transferidos para a UTI apresentaram menor contagem de linfócitos e maior NLR e PLR.
Amer et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	686 pacientes suspeitos de COVID-19.	Determinantes que afetam o prognóstico da COVID-19.	NLR pode ser um prognóstico benéfico e parâmetro de triagem, especialmente em idosos.
Ramos-Peñafiel et al. (2020)	Estudo de corte retrospectivo	125 pacientes de ambos os sexos.	NLR, MLR e PLR no prognóstico de pacientes com COVID-19.	NLR e MLR são úteis para prever mortalidade em pacientes com COVID-19.
Sukrisman et al. (2021)	Estudo transversal	41 pacientes com idade entre 20 e 79 anos com COVID-19.	Relação da NLR com a gravidade da doença.	NLR tem um papel na diferenciação de casos graves e não graves.
Basbus et al. (2020)	Estudo de corte retrospectiva	131 pacientes maior de 18 anos com COVID-19.	Associação da NLR com casos graves de COVID-19.	NLR com valor de corte maior ou igual a 3 se associa ao desenvolvimento de COVID-19 grave.
Kong et al. (2020)	Estudo retrospectivo unicêntrico	210 pacientes diagnosticados com COVID-19.	NLR e a incidência de infecção grave por COVID-19.	Associação entre a NLR e o risco de incidência de casos graves.

Singh et al. (2021)	Estudo retrospectivo unicêntrico	201 pacientes de ambos os sexos e idades.	NLR e PLR como fator de progressão da COVID-19.	Aumento da NLR mostrou significativamente maior mortalidade em pacientes com COVID-19.
Sayed et al. (2021)	Estudo de caso-controle	701 pacientes com diagnóstico de COVID-19.	NLR na previsão de piores resultados.	Pacientes com NLR de 5,5 são mais propensos a se tornarem pacientes de UTI, do que os que apresentam NLR menor que 5,5.
Zeng et al. (2021)	Estudo de coorte prospectivo	352 pacientes de ambos os sexos com COVID-19	NLR como preditor de resultados clínicos ruins.	Pacientes com COVID-19 com NLR <2,69 tiveram a possibilidade de descartar a deterioração da doença e desfechos clínicos graves.
Maddani et al. (2021)	Estudo de caso-controle	142 pacientes de ambos os sexos e idades.	Padrões que predizem a necessidade de admissão na UTI.	NLR foi preditor significativo da necessidade de admissão na UTI (ponto de corte ideal de NLR de 5,2).
Yildiz et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	209 pacientes de ambos os sexos com COVID-19.	Valor de corte da NLR que poderia prever alta mortalidade hospitalar.	O valor de 5,94 da NLR previu alta mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19.
Waris et al. (2021)	Estudo transversal observacional	101 pacientes positivos para COVID-19.	Parâmetros sanguíneos associados a gravidade e mortalidade e pacientes com COVID-19.	Uma associação significativa entre a NLR e os pacientes críticos foi observada.
Wang et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	151 pacientes diagnosticados com COVID-19.	Valor da NLR para prever mortalidade.	NLR ajuda a identificar pacientes com COVID-19 grave (valor de NLR de 3,3).
Abensur et al. (2021)	Estudo retrospectivo multicêntrico	1035 paciente com COVID-19.	Valor prognóstico da NLR para gravidade e mortalidade.	NLR foi o único parâmetro significativamente associado à mortalidade (valor de NLR de 5,2).
Carreras et al. (2021)	Estudo de caso	711 pacientes de ambos os sexos positivos para COVID-19	Associação entre NLR e mortalidade de pacientes com COVID-19.	NLR >3 está associada à mortalidade dos pacientes com COVID-19.

Anani et al. (2022)	Estudo de corte retrospectivo	129 pacientes confirmados com COVID-19.	Avaliação dos parâmetros laboratoriais que auxiliam na identificação de casos de COVID-19.	O monitoramento da NLR pode ajudar a categorizar os pacientes que necessitam de cuidados intensivos.
Sari et al. (2022)	Estudo retrospectivo e transversal	1597 pacientes internados confirmados com COVID-19.	Eficácia da NLR, TLR e NAR na previsão de gravidade da COVID-19.	NLR, TLR e NAR são preditores independentes na decisão de hospitalização e para determinar prognóstico (valor da NLR > 2,3).
Tadesse et al. (2022)	Estudo transversal	240 pacientes confirmados com COVID-19.	NLR como preditor de gravidade e mortalidade na COVID-19.	NLR com valor de 9,47 foi considerado ideal para prever a mortalidade e NLR com valor de 5,86 foi considerado eficaz na previsão de gravidade da doença.
Ayalew et al. (2022)	Estudo retrospectivo de base institucional	105 pacientes hospitalizados com COVID-19.	NLR, MLR e PLR na previsão de gravidade de pacientes com COVID-19.	NLR foi considerado o melhor preditor com uma maior especificidade e sensibilidade (valor de corte da NLR = 8,4).
Ali et al. (2022)	Estudo retrospectivo	519 pacientes com infecção por COVID-19.	Investigar o papel da NLR na admissão UTI na previsão de resultados clínicos de pacientes com COVID-19.	Valores mais altos da NLR na admissão em UTI estão associados a piores resultados clínicos dos pacientes (valor da NLR > ou igual a 6,55).
Al-Mazedi et al. (2022)	Estudo de coorte retrospectiva	6893 pacientes confirmados com COVID-19.	A relação da NLR com a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19.	O estudo indicou que o valor da NLR > 9 é um preditor de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com COVID-19.

HS-CRP: proteína C reativa de alta sensibilidade; NLR: relação neutrófilo-linfócito; LDH: lactato desidrogenase; PLR: relação plaqueta-linfócito; ALC: contagem absoluta de linfócitos; PCR: reação em cadeia de polimerase; MLR: relação entre linfócitos e monócitos; UTI: unidade de terapia intensiva; MNR: relação monócitos para neutrófilos; TLR: relação linfócitos para trombócitos; NAR: relação neutrófilos para albumina.

Fonte: O autor (2023)

6 DISCUSSÃO

6.1 VALOR DA NLR ASSOCIADO A GRAVIDADE E AO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM COVID-19

Como dito anteriormente, de acordo com o hemograma, a NLR é obtida através da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos, permitindo indicar o estado de inflamação geral dos pacientes acometidos pelo coronavírus (MANTI et al., 2022). Evidências sugerem que a NLR se tornou uma ferramenta valiosa na detecção de pacientes com COVID-19 grave, ou seja, pacientes que apresentam o valor da NLR aumentado deveriam ser monitorados de mais perto. Diante disso, a NLR se tornou útil para avaliar o prognóstico de mortalidade para pacientes em estados críticos da doença, elevando o seu risco de serem internados na UTI (SAYED et al., 2021).

Dentre os biomarcadores hematológicos usados como indicadores de risco de gravidade da infecção por COVID-19, a NLR é considerada o melhor preditor da forma grave da doença devido ao seu valor ser encontrado facilmente através de um hemograma e por ter uma alta sensibilidade e especificidade. Ultimamente, pesquisas destacam o papel de outros índices como a razão plaquetas/linfócitos (PLR, do inglês *platelet/lymphocyte ratio*) e razão monócitos/linfócitos (MLR, do inglês *monocyte/lymphocyte ratio*) na estratificação como grave e não grave, porém estes possuem valores mais baixos que o valor da NLR (KAELEY et al., 2021; SHANG et al., 2020). A NLR foi um bom indicador de gravidade na COVID-19 (AYALEW G et al., 2022). Foi observado que a NLR com um valor de corte $> 3,13$, calculado a partir dos índices apresentados no hemograma, se mostrou um fator importante para a progressão da COVID-19, seguida pela idade. Pacientes com a idade mais avançada possuem chances de desenvolver uma doença crítica, logo a divisão desses pacientes em graves e não graves de acordo com a idade facilita o manejo clínico (AMER et al., 2021; LIU et al., 2020). A NLR pode ser usada para monitorar pacientes com COVID-19 mais de perto e determinar a necessidade de cuidados intensivos (SARI ND et al.; 2022).

Múltiplas linhas de evidências sugerem em consenso entre os autores que um valor da NLR superior a 3,3 é o melhor valor para prever doença grave e está intimamente ligado à mortalidade, com uma sensibilidade e especificidade acima de 80%. Os pacientes que obtiveram esse valor de corte $>3,3$ eram considerados em

estado grave e necessitavam serem transferidos para a terapia intensiva (BASBUS et al., 2020; PERERA et al., 2022; WANG et al., 2020; ZENG et al., 2021). Foi relatado no estudo de Regolo et al. (2022) que o melhor valor de corte da NLR para prever a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19, bem como aumentar o número de internações na UTI é de 11,38. Pacientes com COVID-19 que apresentarem uma NLR com valor acima de 5,92 devem receber uma atenção redobrada e serem tratados rapidamente, para que o quadro não evolua levando à morte (ZHANG et al., 2020).

As proporções da NLR são significativamente maiores em pacientes infectados do que não infectados, o que supõe que estão envolvidas na previsão do prognóstico para pacientes com COVID-19 (LIANG et al., 2020; SEYIT et al., 2021). Pesquisas mostram que pacientes com uma NLR maior que 6,7 são considerados gravemente enfermos e devem ser internados em uma enfermaria de isolamento com suporte respiratório e cuidados de suporte (KONG et al., 2020; SUKRISMAN et al., 2021; WARIS et al., 2021). Diante dos fatos mencionados Al-Mazedi et al. (2022) afirma que a NLR é um preditor autônomo de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com SARS-Cov-2, com $NLR > 9$ associadas a uma mortalidade de 25 vezes maior em comparação com paciente com $NLR < 9$.

Apesar de termos uma vasta literatura disponível sobre a associação da NLR como um marcador de gravidade da COVID-19, os valores de corte são altamente variáveis, que sugere uma distribuição heterogênea desse parâmetro e não deixa claro um valor da NLR considerado normal para um adulto saudável.

6.2 NLR COMO UM PARÂMETRO SIGNIFICATIVO LIGADO A MORTALIDADE NA COVID-19

A NLR é um biomarcador de processos inflamatórios, sabendo disso, observou-se que pacientes infectados por COVID-19 que apresentaram NLR mais elevada e conseqüentemente manifestaram os casos mais graves da doença e até mesmo ao óbito (LIU et al., 2020). De acordo com estudos recentes, foi observado que pacientes infectados por COVID-19 apresentaram NLR aumentada, e conseqüentemente apresentavam quadros mais graves da doença quando se comparava a pacientes que apresentavam quadros mais brandos. O interesse em NLR é aguçado porque é um biomarcador simples e barato. Embora muitas

ferramentas prognósticas tenham sido desenvolvidas para a COVID-19, a simplicidade da NLR provavelmente a tornará útil em uma ampla gama de sistemas de saúde, especialmente em ambientes de recursos limitados (YILDIZ et al., 2021).

O estudo de Liu et al. (2020) comprova que a NLR foi identificada como um fator de risco independente para doença crítica em pacientes com infecção por COVID-19. Assim, a NLR poderia ser totalmente integrada como preditor de gravidade e mortalidade no manejo de pacientes infectados, tanto no Departamento de Emergência, quanto na internação hospitalar subsequente. No entanto, o uso da variação da NLR, especialmente nos estágios iniciais do manejo do paciente, não parece ter sido submetido a estudo antes (ABENSUR et al., 2021).

No estudo de Singh et al. (2020) foi relatado que o diagnóstico clínico precoce e o tratamento da COVID-19 podem ajudar a diminuir a gravidade, a mortalidade dos pacientes, bem como controlar a propagação do vírus. Apesar de todas as medidas, diagnosticar os pacientes com COVID-19 precocemente e prever a gravidade e a mortalidade do paciente continuam sendo desafiadores. A NLR em nossa série tem sido associado à mortalidade, podendo ser uma ferramenta muito útil em nosso meio dada sua acessibilidade, baixo custo e rápida disponibilidade na avaliação inicial de pacientes hospitalizados por COVID-19 (CARRERAS et al., 2021).

Além disso, Moradi et al. (2021) enfatiza em seu estudo que os pacientes com idade mais avançada e aqueles com maior contagem de leucócitos ou NLR tiveram um risco maior de mortalidade em um mês. Ainda para reforçar quão significativo é o valor do NLR com relação à mortalidade associada a COVID-19, em outro estudo foram incluídos 337 pacientes: 120 do Hospital das Clínicas, 127 convalescentes e 90 pacientes com COVID-19 grave (50 sobreviventes, 40 falecidos). A $NLR \geq 8,5$ aumentou a probabilidade de morte em COVID-19 grave (razão de chances 11,68) (MONTIEL et al., 2021). Contudo, a NLR maior que 9,47 foi considerado um preditor de mortalidade por COVID-19, e a NLR maior que 5,86 foi considerado um preditor da forma grave de COVID-19. Valores acima desses limiares foram significativamente associados com todas as causas de mortalidade por COVID-19 e a gravidade da doença (TADESSE Z et al., 2022).

De acordo com os resultados apresentados, entendemos que os pacientes infectados por COVID-19 que apresentaram a NLR elevada têm maior probabilidade de mortalidade quando comparados a pacientes com NLR mais baixa. Porém, é

importante lembrar que NLR além de ser um fator para prognóstico para COVID-19, é também um biomarcador independente para processos inflamatórios.

6.3 NLR ELEVADA COMO FERRAMENTA PREDITIVA PARA DIAGNÓSTICO E A ADMISSÃO DE PACIENTES COM COVID-19 NA UTI

A COVID-19 se espalhou por todo o mundo e teve uma alta taxa de mortalidade. Os casos de maior gravidade relacionadas a COVID-19 estão relacionados a pacientes que deram entrada em UTI. Pois esses pacientes apresentaram os sintomas mais graves da doença devido a NLR aumentada. De acordo com estudos publicados recentemente, um dos parâmetros que está associado a gravidade dessa doença é o aumento da NLR. Como afirma o estudo de Martin et al. (2022), a NLR elevada pode ser assumida como um biomarcador independente, o que poderia fornecer um indicador crucial no monitoramento de pacientes com COVID-19 na admissão. O aumento da NLR foi correlacionado com a gravidade da COVID-19. A avaliação da NLR poderia ser proposta para identificar indivíduos de alto risco com COVID-19. Nesse mesmo estudo, 1007 pacientes que foram submetidos a exames de rotina de sangue na admissão, alguns pacientes apresentaram diferenças nos parâmetros do sangue periférico. Houve várias diferenças nos fatores de rotina sanguínea entre pacientes não graves e graves. Os pacientes que foram categorizados em grupo grave apresentaram menor contagem média de linfócitos, maior contagem média de neutrófilos, maior NLR média e também maior PLR média.

Os resultados obtidos de um outro estudo, indicaram que o aumento da NLR estava correlacionado com a gravidade da COVID-19. Com o aumento da NLR, a gravidade dos sintomas clínicos relacionados também aumentou e a progressão da doença tornou-se mais agressiva (MARTIN et al., 2022). A saber, um outro estudo que incluiu 191 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, mostrou que os parâmetros de rotina sanguínea desses pacientes foram registrados no dia da admissão para todos os pacientes e, em seguida, comparados entre os grupos. Houve várias diferenças significativas. O grupo UTI apresentou maior relação leucócitos, contagem de neutrófilos e NLR (BASTUG et al., 2020). Esse achado condiz com os resultados obtidos em outra pesquisa, na qual apontou que pacientes

que apresentavam NLR elevada acima de 7,4 tiveram maior predisposição de mortalidade relacionada à COVID-19 (SHAHID et al., 2022).

Ainda com relação a pacientes internados em UTI, Asan et al. (2021) enfatizam em seu estudo que a proporção de casos de COVID-19 internados em UTI foi de 3,9%. Os sinais e sintomas de casos graves na admissão incluíram febre autorreferida (52%), tosse (44%), falta de ar (52%), dor de garganta (19%), mialgia/artralgia (19%), fadiga (15%), dor torácica/desconforto (11%), sintomas nasais (11%), cefaleia (11%), náuseas/vômitos (11%) e diarreia (4%). Além disso, foi observado que os casos graves apresentaram maior NLR (6,6 vs. 2,4; $P < 0,001$).

Um estudo piloto de caso-controle realizado na Arábia Saudita comparou os achados laboratoriais em pacientes com COVID-19 com controles saudáveis, com objetivo de avaliar o valor da NLR na infecção por COVID-19, os resultados obtidos nesse estudo foi que, uma pessoa que apresenta um NLR de 5,5 ou mais é muito provável que tenha uma infecção por COVID-19, enquanto uma pessoa com um NLR inferior a 5,5 pode ser excluída de ter uma infecção por COVID-19. Contudo, o valor de NLR de 5,5 pareceu ser uma ferramenta útil na diferenciação entre pacientes de UTI e não intensivos com COVID-19 (SAYED et al., 2021).

Portanto, é enfatizada a importância do valor da NLR nos casos de infecções por COVID-19, por ela apresentar ser um forte indicador de formas graves da doença. Também é sugerido por Maddani et al. (2021) que a partir do valor obtido do NLR é possível realizar o encaminhamento precoce de pacientes infectados por COVID-19 a centros com suporte de cuidados intensivos. Confirmando mais uma vez esse achado, Anani et al. (2022) diz que é possível categorizar pacientes que podem precisar de cuidados intensivos através do monitoramento da NLR.

Baseado nas análises descritas, concordamos que a NLR elevada pode ser usada como uma ferramenta preditiva para diagnóstico e a admissão de pacientes com COVID-19 na UTI, pois de acordo com os relatos apresentados, os pacientes que apresentaram NLR aumentada tiveram maior predisposição a admissão na UTI pelo fato de apresentarem maior gravidade relacionada aos sintomas relacionados à COVID-19.

7 CONCLUSÃO

O valor da NLR mostrou ser uma ferramenta importante para identificar precocemente casos com potencial de progressão grave, estando intimamente associado com a gravidade de pacientes com COVID-19. Sendo assim, pacientes que apresentaram NLR aumentado passaram a ser monitorados mais de perto. Observamos que NLR com valor de corte maior ou igual a 3,3 identifica um subconjunto de pacientes com alto risco de mortalidade com uma sensibilidade e especificidade de 80%. NLR maior que 6,7 identifica um subconjunto de pacientes considerados gravemente enfermos e que necessitavam de cuidados de suporte. NLR igual a 11,38 é o melhor valor de corte para prever mortalidade intra-hospitalar e aumentar o número de internações em UTIs.

A NLR tem um baixo custo e rápida disponibilidade e permitiu que os médicos conseguissem identificar precocemente os pacientes mais graves dos pacientes menos graves. Na presente revisão sistemática foi visto que a NLR foi de grande valia como preditor de prognóstico grave de infecção durante a pandemia da COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABENSUR VUILLAUME, Laure et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and early variation of NLR to predict in-hospital mortality and severity in ED patients with SARS-CoV-2 infection. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 12, p. 2563, 2021.

ACAR, Ethem et al. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. **International journal of clinical practice**, v. 75, n. 7, p. e14256, 2021.

ALI, Husain S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients: A retrospective observational study. **Health science reports**, v. 5, n. 5, p. e844, 2022.

AL-MAZEDI, Maryam Salah et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among patients with SARS-CoV-2: A retrospective study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 82, p. 104748, 2022.

AMER, Samar A. et al. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for COVID-19. **Health Science Reports**, v. 4, n. 4, p. e442, 2021.

ANANI, Maha et al. Evaluation of blood and biochemical parameters of COVID-19 patients in Suez Canal University Hospital; A retrospective study. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 16, n. 04, p. 592-599, 2022.

ASAN, Ali et al. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients?. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 39-44, 2021.

AYALEW, Getnet et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio can predict the severity in COVID-19 patients from Ethiopia: a retrospective study. **International Journal of General Medicine**, p. 7701-7708, 2022.

BASBUS, Luis et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. **Medicina**, v. 80, p. 31-36, 2020.

BASTUG, Aliye et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. **International immunopharmacology**, v. 88, p. 106950, 2020.

CARRERAS, Matías et al. Importance of the neutrophil-lymphocyte ratio in its association with mortality in patients with COVID-19: Experience in a health center in Argentina. **Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de la Sociedad Chilena de Infectología**, v. 38, n. 6, p. 768-773, 2021.

CITU, Cosmin et al. The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality. **Diagnostics**, v. 12, n. 1, p. 122, 2022.

FATHALLA, Lamiaa A. et al. Laboratory biomarker predictors for disease progression and outcome among Egyptian COVID-19 patients. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 36, p. 03946320221096207, 2022.

FEHR, A. R; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. **Coronaviruses**, p. 1-23, 2015.

FERRARI, F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 823-826, 2020.

FOY, B. H. et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 9, p. e2022058-e2022058, 2020.

JIN, Aihua et al. Clinical characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in Beijing. **Biosafety and Health**, v. 2, n. 02, p. 104-111, 2020.

KAELEY, Nidhi et al. Association of haematological biomarkers with severity of COVID-19 pneumonia. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 9, p. 3325, 2021.

KILERCİK, Meltem et al. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. **PloS one**, v. 16, n. 8, p. e0254073, 2021.

KONG, Man et al. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. **Epidemiology & Infection**, v. 148, 2020.

LIANG, Juanying et al. Correlations of disease severity and age with hematology parameter variations in patients with COVID-19 pre-and post-treatment. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 1, p. e23609, 2021.

LIU, Jingyuan et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2020.

LIU, Yuwei et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. e6-e12, 2020.

LÓPEZ-ESCOBAR, Alejandro et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. **Journal of Investigative Medicine**, v. 69, n. 5, p. 962-969, 2021.

MADDANI, Sagar S. et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19 as a Simple Tool to Predict Requirement of Admission to a Critical Care Unit. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 25, n. 5, p. 535, 2021.

MATIN, Somaieh et al. Hematological Parameters as Diagnostic Factors: Correlation with Severity of COVID-19. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 93, n. 2, 2022.

MENG, Yifan et al. Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis. **Journal of hematology & oncology**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica**, v. 18, n. 3, p. 172-181, 2014.

MONTIEL-CERVANTES, Laura A. et al. Poor Survival in COVID-19 Associated with Lymphopenia and Higher Neutrophil-Lymphocyte Ratio. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 23, n. 3, p. 153-159, 2021.

MORADI, Elnaz Vafadar et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. **The American journal of emergency medicine**, v. 40, p. 11-14, 2021.

PERERA, Nilanka et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Marker of In-Hospital Deterioration in COVID-19: Observations From a Resource Constraint Setting. **Clinical Pathology**, v. 15, p. 2632010X221090898, 2022.

PONTI, Giovanni et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 389-399, 2020.

RAMOS-PEÑAFIEL, Christian O. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. **Gaceta médica de México**, v. 156, n. 5, p. 413-419, 2020.

REGOLO, Matteo et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) is a promising predictor of mortality and admission to intensive care unit of COVID-19 patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 8, p. 2235, 2022.

SAYED, Anwar A. et al. The use of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a marker for COVID-19 infection in Saudi Arabia: A case-control retrospective multicenter study. **Saudi Medical Journal**, v. 42, n. 4, p. 370, 2021.

SARI, Nagehan Didem et al. Could serum thrombocyte/lymphocyte (TLR), neutrophil/lymphocyte (NLR) and neutro-phil/albumin (NAR) ratios be indicators of hospitalization and mortality in COVID-19?. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 14, n. 6, p. 913-920, 2022.

SEYIT, Murat et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. **The American journal of emergency medicine**, v. 40, p. 110-114, 2021.

SHAHID, Muhammad F. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Early Diagnostic Tools for Corona Virus Disease 2019. **Cureus**, v. 14, n. 3, 2022.

SHANG, Weifeng et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 10, p. 2188-2192, 2020.

- SINGH, Yudhyavir et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as markers for predicting the severity in COVID-19 patients: a prospective observational study. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 25, n. 8, p. 847, 2021.
- SOUTO, X. M. COVID-19: aspectos gerais e implicações globais. **Recital-Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v. 2, n. 1, p. 12-36, 2020.
- SUKRISMAN, Lugyanti; SINTO, Robert; PRIANTONO, Dimas. Hematologic profiles and correlation between absolute lymphocyte count and neutrophil/lymphocyte ratio with markers of inflammation of COVID-19 in an Indonesian national referral hospital. **International Journal of General Medicine**, v. 14, p. 6919, 2021.
- SUN, S. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clinica chimica acta**, v. 507, p. 174-180, 2020.
- TADESSE, Zelalem et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cut-off Values as Predictor of Severity and Mortality in COVID-19 Patients in Millennium COVID-19 Care Center, Addis Ababa, Ethiopia. **International Journal of General Medicine**, p. 6739-6755, 2022.
- TERPOS, Evangelos et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **American journal of hematology**, v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020.
- WANG, Shijie et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. **Journal of Infection**, v. 82, n. 2, p. e16-e18, 2021.
- WANG, Xue et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. **Epidemiology & Infection**, v. 148, 2020.
- WARIS, Abdul et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 6, p. e23809, 2021.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. **World Health Organization**, 2023. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 28 fev de 2023.
- YANG, Ai-Ping et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. **International immunopharmacology**, v. 84, p. 106504, 2020.
- YILDIZ, Halil et al. Validation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Cut-off Value Associated with High In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. **International journal of general medicine**, v. 14, p. 5111, 2021.
- ZAKI, A. M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZENG, Zhi-Yong et al. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-6, 2021.

ZHANG, Hongmei et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. **International journal of laboratory hematology**, v. 42, n. 6, p. 780-787, 2020.

ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 2020.