



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS TOLEDO

CURSO DE MEDICINA



PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19

Autores: LIU, Yuwei; DU, Xuebei; CHEN, Jing; *et al.*

Publicado em: Journal of Infection. April 10, 2020

DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002

Artigo original

Razão neutrófilo-linfócito como fator de risco independente para mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19

Resumo

Antecedentes: Vários estudos têm descrito as características clínicas de pacientes com pneumonia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), indicando que pacientes graves tendem a ter uma elevada razão neutrófilo-linfócito (RNL). Se o RNL basal poderia ser considerado um fator preditivo independente de mortalidade intra-hospitalar em pacientes chineses com COVID-19 ainda precisa ser investigado.

Métodos: Análise retrospectiva de uma coorte de pacientes com COVID-19 admitidos no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan de primeiro de janeiro a 29 de fevereiro. Foram coletadas as informações laboratoriais prévias, incluindo a RNL. Modelos de regressão lógica, univariadas e multivariadas, foram desenvolvidos para avaliar a relação independente entre RNL basal e morte intra-

hospitalar por todas as causas. Uma análise de sensibilidade foi feita para conversão de RNL como variável contínua para uma variável categórica, de acordo com o tercil. Foram conduzidas também interações e análises estratificadas.

Resultados: Ao final da análise, 245 pacientes com COVID-19 foram incluídos e a mortalidade intra-hospitalar foi de 13,47%. Análises multivariadas demonstraram que havia um risco 8% mais alto de mortalidade intra-hospitalar para cada aumento em uma unidade da RNL (*Odds ratio* [OR] = 1,08; com intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,01 a 1,14; P = 0,0147). Em comparação com pacientes do mais baixo tercil, a RNL dos pacientes do tercil mais alto foi 15,04 maior risco de morte (OR = 16,04; IC 95%, 1,14 a 224,95; P = 0,0395) após o ajuste de potenciais fatores de confusão. Notavelmente, o OR devidamente ajustado para mortalidade foi 1,10 em homens para cada aumento de uma unidade na RNL (OR = 1,10; IC 95%, 1,02 a 1,19; P = 0,016).

Conclusões: A RNL é um fator de risco independente na mortalidade intra-hospitalar para pacientes com COVID-19, especialmente homens. A avaliação da RNL

pode ajudar a identificar pacientes de alto risco com COVID-19.

Palavras-chave: Razão Neutrófilo-Linfócito; COVID-19; Fatores de risco; Mortalidade

Introdução

O novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, foi primeiramente reconhecido em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Considerando-se a rápida eclosão na China e a rápida disseminação mundial da doença por coronavírus (COVID-19) causada pelo SARS-CoV-2, essa infecção despertou preocupações globais emergentes. Em 29 de março de 2020, 82.419 pessoas foram diagnosticadas com COVID-19 na China. Dentre estas, 3.306 foram a óbito. Além disso, 582.131 pessoas pelo mundo foram infectadas, e a taxa de mortalidade foi de 4,7%. Como ainda não há tratamentos padronizados e medicações disponíveis, é crucial que se identifique os fatores de risco para prognóstico grave nos pacientes com COVID-19.

A razão neutrófilo-linfócito (RNL), facilmente calculada por exame de sangue de rotina apenas dividindo a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos, tem sido relatada como tendo grande valor para indicar o estado inflamatório geral do paciente.¹ O aumento da RNL é um fator de risco para mortalidade, não somente em doenças infecciosas, mas também em malignidades, síndrome coronariana aguda, hemorragia intracerebral, polimiosite e dermatomiosite.²⁻⁵ Uma pesquisa recente mostrou que casos graves de COVID-19 tendem a ter uma RNL mais alta.⁶ Se a RNL pode ser considerada um fator preditor independente de mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19 é algo que ainda precisa ser elucidado.

Até o momento, pesquisas sobre COVID-19 tem tido foco em epidemiologia e características clínicas dos pacientes⁷⁻⁹, informações acerca dos fatores de risco de mortalidade ainda são escassas. No presente estudo,

pretendemos investigar se a RNL pode servir como um fator preditivo validado de morte intra-hospitalar.

Métodos

Participantes e delineamento do estudo

Para esse estudo coorte retrospectivo, foram incluídos pacientes com COVID-19 admitidos no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan de primeiro de janeiro a 29 de fevereiro de 2020. O hospital em questão, localizado em Wuhan, província de Hubei, é um dos maiores hospitais responsáveis pelo tratamento de COVID-19 determinado pelo governo. O diagnóstico de COVID-19 foi baseado no guia da Organização Mundial da Saúde (OMS).¹⁰ Foram obtidas informações clínicas de 270 pacientes, explicitadas em um diagrama de fluxo na Figura 1. Pacientes menores de 18 anos, gestantes, que foram a óbito na admissão, com ausência de informações prévias ou pacientes que foram transferidos para outros hospitais durante o período de internação, foram excluídos. Portanto, 245 pacientes foram incluídos na análise final.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan e em concordância com a Declaração de Helsinki (Número de aprovação 2020054). As informações usadas nesse estudo foram anônimas de forma que faz dispensável a necessidade de consentimento informado.

Coleta de dados

Dentre as informações coletadas estão dados demográficos, comorbidades, sinais e sintomas, achados laboratoriais e revisão de imagens torácicas de tomografias computadorizadas (TC). Todos os dados foram coletados com um formulário personalizado a partir do sistema eletrônico informacional do hospital. Os prontuários médicos dos pacientes foram revisados por três investigadores (JC, XD e YJ) de maneira independente a fim de verificar a precisão dos dados.

Amostras de sangue venoso periférico foram avaliadas no laboratório central do Hospital Zhongnan conforme os procedimentos operacionais padronizados. Os exames de sangue de rotina (incluindo contagem de

células brancas [CCB], subtipos de leucócitos, hemoglobina e contagem de plaquetas) foram mensurados com a XN-900, um analisador de sangue e fluídos automático e multifuncional (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). O analisador bioquímico automático ARCHITCT cil6200 (Laboratórios Abbott, Illinois, Estados Unidos) foi usado na avaliação de parâmetros bioquímicos. Testes de coagulação sanguínea incluindo D-dímero, tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (RNI), tempo de trombolastina parcial ativada (TTPA) e tempo de trombina (TT) foram mensurados pela ACL TOP 700 system (Instrumentation Laboratory, Milão, Itália).

Identificação de SARS-CoV-2: as amostras de swab obtidas a partir da garganta foram testadas para SARS-CoV-2 com o kit recomendado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (BioGerm, Shanghai, China) seguindo os parâmetros da OMS para qRT-PCR.

Análise estatística

A análise sumária das características demográficas e clínicas de todos os pacientes estratificados em tercís pela razão neutrófilos/linfócitos (NLR) foi expressa como variáveis categóricas de frequência e proporção, significância \pm DP ou mediana e interquartil para variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi obtida a partir do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, distribuição normal pelo ANOVA para variáveis contínuas, e o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas assimétricas.

Inicialmente examinamos a relação entre a razão neutrófilos/linfócitos como uma variável contínua com desfecho de morte em pacientes hospitalizados, e então avaliamos essa relação quando a NLR foi considerada uma variável categorizada dentro dos tercís. Modelos logísticos de regressão com variáveis únicas e múltiplas foram utilizados para estudar essas relações, e calcular o *odds ratio* (ORs) não ajustado e ajustado e intervalo de confiança (IC) em 95%. Nos modelos ajustados das múltiplas variáveis idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), hipertensão, doença hepática crônica, infecção por HIV, doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), condição de fumante (nunca fumou e fumantes), frequência respiratória (< 30 e ≥ 30 irmp), creatinina, alanina aminotransferase, TP e D-dímero foram incluídos. Esses parâmetros ajustados incluíram aqueles que, quando adicionados, alteraram o *odds ratio* em pelo menos 10%. O tercil mais baixo foi usado como referência para RNL.

A interação e a análise estratificada foram conduzidas de acordo com o gênero, idade (< 60 e ≥ 60 anos), IMC (< 25 e ≥ 25 Kg/m²) e hipertensão como bases. Para avaliar a relação entre diferentes tipos de células nos testes sanguíneos e nos pacientes hospitalizados que foram a óbito, repetiu-se o modelo de regressão com múltiplas variáveis usando formas contínuas da contagem de células nas amostras sanguíneas. Todos os valores de P foram calculados usando o teste bicaudal com significância estatística com a taxa de erro tipo I de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo Empower(R) (www.empowerstats.com, X&Y solutions, Inc., Boston, MA) e R (<http://www.R-project.org>).

Resultados

Dos 245 pacientes incluídos na análise final, a média (desvio padrão) de idade da coorte foi de 53,95 (16,90) anos, e 46,53% dos pacientes eram homens. O número total de pacientes hospitalizados mortos foi de 33 (13,47%). A tabela 1 comparou as características básicas demográficas, clínicas, e bioquímicas dos pacientes incluídos no tercil de RNL. Quando comparados com indivíduos no tercil com valores menores de RNL, aqueles que estavam no tercil de maior valor eram mais velhos, e tinham maior probabilidade de serem do sexo masculino. Os sintomas mais comuns na admissão dos pacientes no maior tercil foram febre e tosse seca, seguidos de fadiga e perda de apetite. Além disso, pacientes do tercil com maiores valores tinham maior probabilidade de apresentarem comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes, doença coronariana, doença hepática crônica e carcinoma. A incidência de morte nos pacientes hospitalizados aumentou significativamente nos tercís

da razão neutrófilos/linfócitos (2,44% vs. 6,17% vs. 31,71% para o tercil 1 vs. tercil 2 vs. tercil 3, respectivamente).

A Tabela 2 mostra a variação única do modelo de regressão entre as características básicas e morte. Essa análise indicou que a idade (OR: 1,09; IC: 95%, 1,06-1,13; P < 0,0001), IMC (OR: 1,15; IC: 95%, 1,01-1,30; P: 0,0328), hipertensão (OR: 3,94; IC: 95%, 1,82-8,23; P: 0,0005), diabetes (OR: 3,30; IC: 95%, 1,24-8,77; P: 0,0168), doença cardíaca crônica (OR: 6,46; IC: 95%, 2,33-17,90; P: 0,0003), frequência respiratória \geq 30 irpm (OR: 7,43; IC: 95%, 1,76-31,38; P: 0,0064), neutrófilos (OR: 1,34; IC: 95%, 1,19-1,50; P < 0,0001), ALT (OR: 1,01; IC: 95%, 1,00-1,02; P: 0,0094), creatinina (OR: 1,01; IC: 95%, 1,00-1,01; P: 0,0177), TP (OR: 1,30; IC: 95%, 1,01-1,67; P: 0,0448), os valores de proteína C reativa e procalcitonina foram associados positivamente com o risco de morte nos pacientes hospitalizados. As mulheres (OR: 0,23; IC: 95%, 0,10-0,54; P: 0,0007) e PAM (Pressão Arterial Média) (OR: 0,96; IC: 95%, 0,92-0,99, P: 0,0245) foram negativamente associados com o risco de morte.

Os resultados das variáveis únicas e múltiplas pelo modelo de regressão avaliando a relação entre a RNL e a mortalidade em pacientes hospitalizados é mostrada na Tabela 3. No modelo não ajustado, o OR das mortes aumentou significativamente conforme os valores da RNL aumentaram e conforme os níveis dos tercís subiam. Houve aumento de 10% no risco de morte dos pacientes hospitalizados para o aumento de uma unidade na RNL (OR: 1,10; IC: 95%, 1,05 a 1,14; P < 0,0001). O OR para o tercil 3 foi significativamente maior do que o OR para o tercil 1 (OR: 18,57; IC: 95%, 4,24 a 81,44; P < 0,0001). O ajuste para as variáveis demográficas e comorbidades não enfraqueceram a associação entre os valores RNL e morte. Ajustes para os níveis basais da frequência respiratória, alanina transaminase, creatinina, tempo de protrombina e D-dímero não afetaram a relação após o ajuste final dos modelos. A RNL como uma variável contínua foi associada ao aumento de 8% no risco de mortalidade nos ajustes finais dos modelos (OR: 1,08; IC: 95%, 1,01 a 1,14; P: 0,0147). Enquanto isso, elevada NLR exibiu

aumento no risco de morte para o terceiro tercil (vs o primeiro tercil) com OR de 16,04 (IC: 95%, 1,14 a 224,95; P: 0,0395).

Para se avaliar a consistência da relação entre a NLR e o risco de mortalidade por todas as causas durante a hospitalização, uma análise estratificada foi aplicada (Figura 2). Para cada unidade que aumenta na NLR, o OR ajustado da mortalidade para homens foi de 1,10 (P: 0,016) e para mulheres de 1,00 (P: 0,972), e a diferença para interações não foi estatisticamente significativa (P interação: 0,240). Houve uma associação significativa limítrofe para o risco de mortalidade em pacientes menores de 60 anos (OR ajustado: 1,09; IC: 95%, 1,00 a 1,19; P: 0,053) em comparação com pacientes com 60 anos ou mais (P interação: 0,786). O OR ajustado de pacientes com massa corporal dentro do esperado (IMC < 25 Kg/m²) foi de 1,06 (P: 0,107), enquanto naqueles com IMC elevado o OR foi de 1,11 (P: 0,091). A diferença na interação não foi significativa entre dois grupos (P interação: 0,473). Além disso, aumento na RNL permaneceu como fator de risco para mortalidade em pacientes com ou sem hipertensão, e evidências de interação entre grupos não foram encontradas (P interação: 0,604).

As associações entre diferentes contagens de células sanguíneas e a mortalidade em pacientes hospitalizados foram aferidas e são mostradas na Tabela 4. O risco de mortalidade aumenta de acordo com a elevação da linha de base de neutrófilos no modelo ajustado (OR: 1,30; IC: 95%, 1,05 to 1,60; P: 0,0139 no modelo 2). Houve uma associação significativa entre a linha base da contagem de monócitos e a mortalidade no modelo não ajustado (OR: 6,92; IC: 95%, 2,01 a 23,84; P: 0,0022), entretanto, a significância falhou quando considerados fatores de confusão nos modelos ajustados. Adicionalmente, a contagem de linfócitos, eritrócitos e plaquetas não foram associadas a mortalidade em pacientes hospitalizados em ambos os modelos.

Discussão

Esse estudo retrospectivo de coorte incluiu 245 pacientes com COVID-19, e o total de óbitos em

pacientes hospitalizados foi de 13,47%. Nós encontramos que uma taxa maior de NLR é associada de forma significativa ao aumento no risco de morte por todas as causas em pacientes durante a hospitalização. Idade avançada e altos valores de D-dímero são preditores independentes de mortalidade durante a hospitalização. Nós ajustamos idade, a concentração de D-dímero e outras variáveis para minimizar o impacto dos fatores de confusão. Além disso, fatores que, quando adicionados ao modelo, alteraram o *odds ratio* em pelo menos 10% foram adicionados ao modelo de regressão de múltiplas variáveis. Comparada ao modelo de análise de regressão bruto, essa associação permanece quando o ajuste para dados demográficos e clínicos é realizado na análise de regressão com múltiplas variáveis. De acordo com a análise estratificada, o risco de mortalidade tende a ser maior conforme a RNL a aumenta em pacientes do sexo masculino.

Vários estudos têm associado a diferença entre a linha de base da contagem de leucócitos e os estádios clínicos nos pacientes com a COVID-19. Qin C *et al.* reportou que casos graves de COVID-19 possuem, mais provavelmente, uma contagem maior de neutrófilos e uma contagem menor de linfócitos quando comparados com pacientes menos graves, portanto, a RNL tende a ser maior em pacientes com infecções graves. Mo P *et al.* investigou 155 pacientes com COVID-19 e encontrou que pacientes refratários possuem níveis mais altos de neutrófilos em comparação com os pacientes em geral. Além disso, alguns pesquisadores avaliaram as características clínicas da reativação do SARS-CoV-2. O estudo incluiu 5 pacientes reativados, dos quais, um apresentou linfopenia progressiva e neutrofilia progressiva indicando o potencial da contagem de leucócitos na reativação da COVID-19. Limitado pelo número de pacientes, diferença entre o desfecho clínico e a falta de acompanhamento ao longo do tempo, o risco específico de mortalidade para os pacientes hospitalizados ainda necessita ser identificado.

Neste estudo, encontramos que pacientes com RNL elevada possuem risco maior de mortalidade durante a

permanência hospitalar após os ajustes para fatores de confusão terem sido realizados, enquanto isso, homens obtiveram uma associação mais significativa com risco de mortalidade do que mulheres. Esse achado é consistente com os resultados concluídos por Mo P *et al.* que pacientes masculinos têm incidência maior de doença refratária. Pesquisas futuras devem ser conduzidas para confirmar esse resultado e determinar as diferenças patofisiológicas entre homens e mulheres com COVID-19.

RNL tem considerado ambos os níveis de neutrófilos e linfócitos, e tem sido proposta como novo biomarcador para avaliar inflamação sistêmica. A alta RNL é resultante do aumento na contagem de neutrófilos e o decréscimo nos valores de linfócitos. A resposta inflamatória pode estimular a produção de neutrófilos e acelerar a apoptose dos linfócitos. A resposta imune celular desregulada e, conseqüentemente, a anormalidade imunológica levam crédito como tendo um papel notório na gravidade da doença causada pelo vírus. Quando a resposta imune é desregulada, isso resulta em um estado inflamatório excessivo, e até na morte. Um dos fatores mais proeminentes associados à gravidade e às conseqüências da doença do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) é a alteração hematológica nas populações de leucócitos.¹⁷ A leucocitose caracterizada por aumento de neutrófilos e monócitos foi observada primeiramente em vários pacientes com MERS-CoV e todos os pacientes falecidos mostraram quedas rápidas da contagem de linfócitos.^{18,19} Estudos recentes mostraram que níveis mais altos de citocinas inflamatórias, quimiocinas e RNL em pacientes infectados estavam mais correlacionados com a gravidade da doença do que naqueles pacientes não graves, sugerindo o envolvimento da tempestade de citocinas na gravidade da doença.^{6,20}

Essas descobertas são consistentes com nossos resultados. Além disso, pacientes com infecção grave por vírus são mais propensos a coinfeção com bactérias, devido a baixas funções imunológicas, o que seria outro motivo possível para explicar o aumento do

nível de neutrófilos, proteína C-reativa e procalcitonina mostrados em nosso estudo.

Os resultados deste estudo têm várias implicações e pontos fortes clínicos. Como o RNL pode ser calculado rapidamente com base em um exame de sangue de rotina na admissão, os médicos podem identificar os pacientes com COVID-19 de alto risco em um estágio inicial. Assim, os tratamentos podem ser modificados de modo a reduzir a morte hospitalar. Como este é um estudo observacional e suscetível a vários fatores de confusão, adotamos métodos rigorosos de ajuste estatístico para minimizar possíveis confusões. Somado a isso, testamos a robustez dos resultados repetindo as análises com tercis do RNL e em diferentes subgrupos de gênero, idade, índice de massa corporal e histórico de hipertensão.

Existem algumas limitações que devem ser observadas enquanto isso. Primeiro, o número de eventos observados é, em certa medida, pequeno, o que limita o poder estatístico deste estudo exploratório. No entanto, o tamanho da amostra desta pesquisa é

suficiente para tirar uma conclusão. Análises estatísticas com tercis do RNL e em subgrupos garantiram a confiabilidade dos resultados. Segundo, como todos os sujeitos de nosso estudo foram pacientes chineses hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, os resultados deste estudo podem não ser aplicados diretamente a outras etnias. Terceiro, embora tenhamos ajustado vários fatores de confusão em potencial, os fatores de confusão residuais e não medidos podem não ser totalmente considerados.

Em conclusão, este estudo de coorte retrospectivo realizado na população chinesa revelou que a RNL é um fator de risco independente para a mortalidade hospitalar. Mais pesquisas são necessárias para confirmar nossos achados em outras coortes e comparar a capacidade preditiva da RNL basal e a alteração da RNL nos tratamentos.

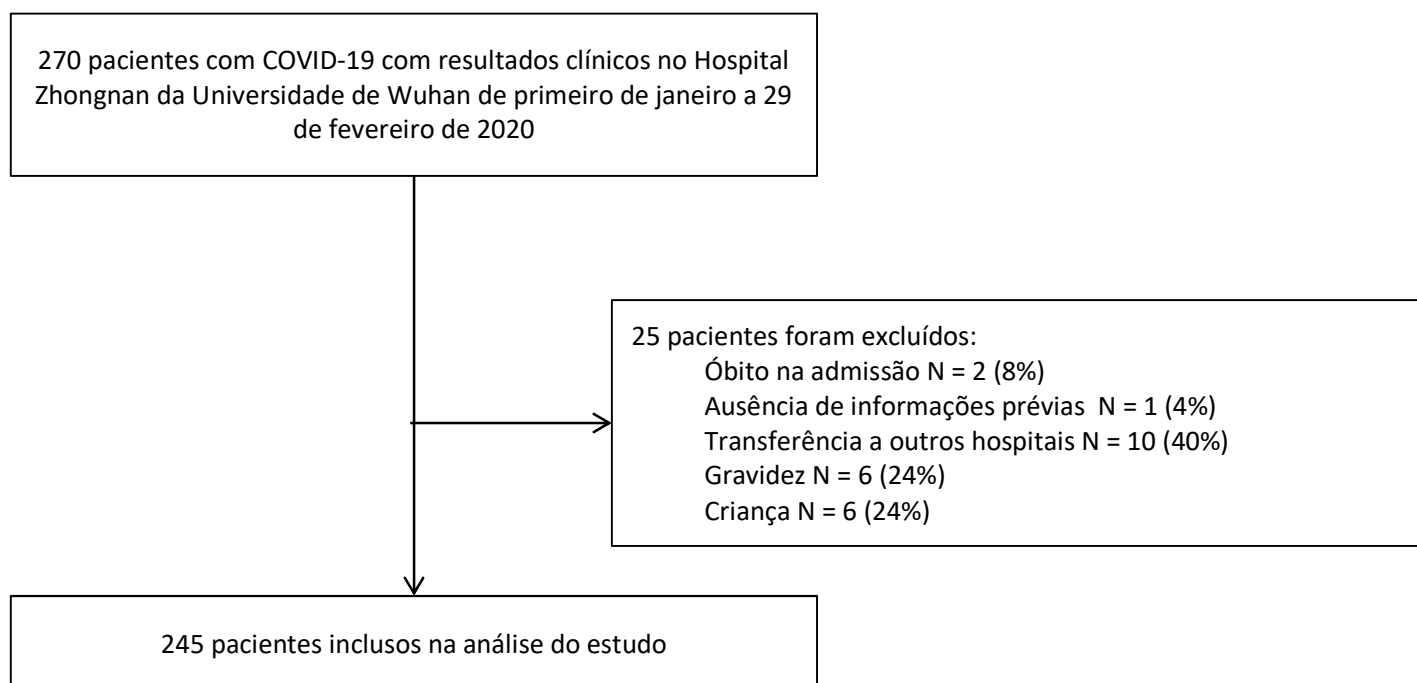


Figura 1 – População do estudo

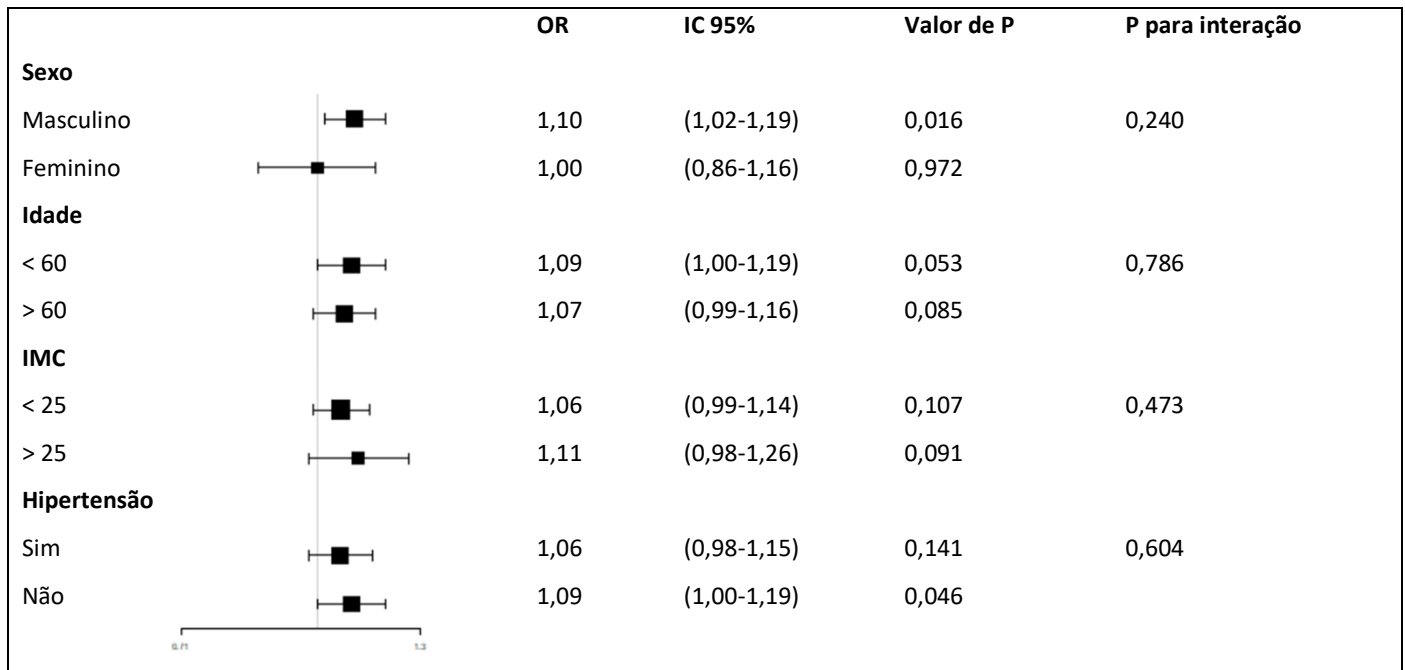


Figura 2 – Associações de risco entre RNL como uma variável contínua e mortes intra-hospitalar em subgrupos de sexo, idade, IMC e histórico de hipertensão. Os dados foram ajustados para idade, sexo, IMC, história de hipertensão, doença hepática crônica, infecção por HIV e doença pulmonar obstrutiva crônica, condição de fumante, frequência respiratória, alanina aminotransferase, creatinina, tempo de protrombina e D-dímero.

Tabela 1 – Características prévias em pacientes com COVID-19 e óbito por todas as causas durante a internação hospitalar de acordo com os tercís da razão neutrófilo-linfócito (RNL) (N = 245)

Variável	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Valor de P
	(0,54-2,21; N = 82)	(2,21-4,82; N = 81)	(4,85-88,09; N = 82)	
Demografia				
Idade, anos	47,74 ± 15,83	52,68 ± 17,07	61,41 ± 15,01	<0,001
Sexo				<0,001
Masculino	24 (29,27%)	40 (49,38%)	50 (60,98%)	
Feminino	58 (70,73%)	41 (50,62%)	32 (39,02%)	
IMC (kg/m ²)	22,66 ± 2,93	24,41 ± 3,23	23,99 ± 3,65	0,003
Fumante	1 (1,22%)	4 (4,94%)	5 (6,10%)	0,257
Sinais e sintomas				
Febre	61 (74,39%)	62 (76,54%)	75 (91,46%)	0,010
Tosse seca	39 (47,56%)	49 (60,49%)	52 (63,41%)	0,092
Fadiga	36 (43,90%)	36 (44,44%)	45 (54,88%)	0,285
Anorexia	14 (17,07%)	15 (18,52%)	27 (32,93%)	0,028
Mialgia	24 (29,27%)	27 (33,33%)	24 (29,27%)	0,810
Dispneia	8 (9,76%)	10 (12,35%)	27 (32,93%)	<0,001
Escarro	15 (18,29%)	24 (29,63%)	28 (34,15%)	0,064
Faringite	9 (10,98%)	7 (8,64%)	1 (1,22%)	0,026
Diarreia	6 (7,32%)	8 (9,88%)	4 (4,88%)	0,438
Náusea	3 (3,66%)	8 (9,88%)	6 (7,32%)	0,278
Tontura	3 (3,66%)	2 (2,47%)	5 (6,10%)	0,490
Cefaleia	5 (6,10%)	5 (6,17%)	2 (2,44%)	0,449
Vômitos	2 (2,44%)	5 (6,17%)	3 (3,66%)	0,440
Dor abdominal	3 (3,66%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,049
Frequência respiratória ≥ 30 ipm	0 (0,00%)	0 (0,00%)	8 (9,88%)	<0,001
Frequência cardíaca, bpm	81,23 ± 12,01	87,14 ± 13,23	91,40 ± 18,49	<0,001
PAM, mmHg	88,48 ± 7,87	93,78 ± 10,77	90,34 ± 10,34	0,002
Comorbidades				
DPOC	2 (2,44%)	4 (4,94%)	2 (2,44%)	0,585
Hipertensão	11 (13,41%)	14 (17,28%)	27 (32,93%)	0,005
Diabetes	5 (6,10%)	6 (7,41%)	12 (14,63%)	0,131
DAC	5 (6,10%)	3 (3,70%)	10 (12,20%)	0,100
Carcinoma	2 (2,44%)	1 (1,23%)	6 (7,32%)	0,091
DHC	0 (0,00%)	3 (3,70%)	4 (4,88%)	0,135
Infecção por HIV	1 (1,22%)	0 (0,00%)	1 (1,22%)	0,608
Achados laboratoriais				

Glóbulos brancos, 10 ⁹ /L	3,86 ± 1,58	4,23 ± 1,36	8,49 ± 5,69	<0,001
Neutrófilos, 10 ⁹ /L	2,03 ± 0,90	2,83 ± 1,00	7,38 ± 5,37	<0,001
Linfócitos, 10 ⁹ /L	1,39 ± 0,67	0,92 ± 0,31	0,62 ± 0,35	< 0,001
Glóbulos vermelhos, 10 ¹² /L	4,09 ± 0,52	4,22 ± 0,56	4,04 ± 0,79	0,161
Hemoglobina, G/L	127,89 ± 15,59	130,39 ± 13,73	124,33 ± 24,79	0,117
Plaquetas, 10 ⁹ /L	178,39 ± 47,57	174,70 ± 66,60	191,49 ± 89,23	0,274
ALT, U/L	23,93 ± 18,08	26,77 ± 17,79	40,56 ± 42,19	< 0,001
AST, U/L	27,65 ± 12,91	36,16 ± 27,33	52,10 ± 57,68	< 0,001
Glicose, mmol/L	5,84 ± 1,47	6,81 ± 3,30	8,22 ± 3,85	< 0,001
Nitrogênio da ureia no sangue, mmol/L	4,20 ± 1,60	4,69 ± 2,34	8,06 ± 8,31	< 0,001
Creatinina, µmol/L	65,60 ± 20,48	75,06 ± 37,49	118,18 ± 180,33	< 0,001
D-dímero, ng/mL	303,63 ± 565,30	685,37 ± 3.143,50	2287,51 ± 6.052,35	< 0,001
TP, seg	12,39 ± 0,90	12,81 ± 1,01	13,42 ± 1,73	< 0,001
TTPA, %	31,03 ± 2,32	31,33 ± 3,82	31,27 ± 5,35	0,410
TT, seg	14,82 ± 1,91	14,98 ± 1,49	15,55 ± 4,01	0,198
Proteína C-reativa, mg/L	14,18 ± 16,58	36,18 ± 36,18	94,63 ± 76,13	< 0,001
Procalcitonina, ng/mL				< 0,001
<0,1	72 (93,51%)	69 (90,79%)	38 (46,34%)	
≥ 0,1, < 0,5	5 (6,49%)	4 (5,26%)	26 (31,71%)	
≥ 0,5, < 1	0 (0,00%)	3 (3,95%)	7 (8,54%)	
≥ 1	0 (0,00%)	0 (0,00%)	11 (13,41%)	
Recursos de imagem				
Consolidação ou opacidade em vidro fosco	77 (95,06%)	78 (97,50%)	82 (100,00%)	0,108
Morte por todas as causas	2 (2,44%)	5 (6,17%)	26 (31,71%)	< 0,001

Os dados são média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem. Os valores de P comparando grupos são de um teste do χ^2 para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas. IMC = índice de massa corporal. PAM = pressão arterial média. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. DAC = doença arterial coronariana; DHC = doença hepática crônica. ALT = alanina aminotransferase. AST = aspartato aminotransferase. TP = tempo de protrombina. TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada. TT = tempo de trombina.

Tabela 2. Associação não ajustada entre variáveis basais e óbito por todas as causas durante a internação (N = 245)

Variável	Estatísticas	Odds ratio (95% ICs)	Valor de P
Idade, anos	53,95 ± 16,90	1,09 (1,06 - 1,13)	< 0,0001
Sexo			
Masculino	114 (46,53%)	1,0	
Feminino	131 (53,47%)	0,23 (0,10 - 0,54)	0,0007
IMC (kg/m ²)	23,67 ± 3,34	1,15 (1,01 - 1,30)	0,0328
DPOC			
Não	237 (96,73%)	1,0	
Sim	8 (3,27%)	4,14 (0,94 - 18,22)	0,0602
Hipertensão			
Não	193 (78,78%)	1,0	
Sim	52 (21,22%)	3,94 (1,82 - 8,53)	0,0005
Diabetes			
Não	222 (90,61%)	1,0	
Sim	23 (9,39%)	3,30 (1,24 - 8,77)	0,0168
DAC			
Não	227 (92,65%)	1,0	
Sim	18 (7,35%)	6,46 (2,33 - 17,90)	0,0003
Carcinoma			
Não	236 (96,33%)	1,0	
Sim	9 (3,67%)	1,89 (0,38 - 9,51)	0,4404
DHC			
Não	238 (97,14%)	1,0	
Sim	7 (2,86%)	2,67 (0,50 - 14,37)	0,2525
Infecção por HIV			
Não	243 (99,18%)	1,0	
Sim	2 (0,82%)	-*	0,9894
Fumante			
Não	235 (95,92%)	1,0	
Sim	10 (4,08%)	2,93 (0,72 - 11,94)	0,1341
Frequência cardíaca, bpm	86,59 ± 15,37	1,01 (0,99 - 1,03)	0,3044
PAM, mmHg	90,86 ± 9,94	0,96 (0,92 - 0,99)	0,0245
Frequência respiratória, irpm			
< 30	236 (96,72%)	1,0	
≥ 30	8 (3,28%)	7,43 (1,76 - 31,38)	0,0064
Neutrófilos, 10 ⁹ /L	4,09 ± 3,97	1,34 (1,19 - 1,50)	< 0,0001
Linfócitos, 10 ⁹ /L	0,98 ± 0,57	0,58 (0,26 - 1,32)	0,1979
Hemoglobina, G/L	127,52 ± 18,78	0,98 (0,96 - 1,00)	0,0504
Plaquetas, 10 ⁹ /L	181,56 ± 70,01	0,99 (0,99 - 1,00)	0,0507
ALT, U/L	30,48 ± 29,33	1,01 (1,00 - 1,02)	0,0094
Creatinina, μmol/L	86,46 ± 109,60	1,01 (1,00 - 1,01)	0,0177
TP, seg	12,88 ± 1,34	1,30 (1,01 - 1,67)	0,0448
D-dímero, ng/mL	1102,17 ± 4050,14	1,00 (1,00 - 1,00)	0,1123
Proteína C-reativa, mg/L	45,77 ± 57,85	1,02 (1,01 - 1,03)	< 0,0001
Procalcitonina, ng/mL			
< 0,1	179 (76,17%)	1,0	
≥ 0,1; < 0,5	35 (14,89%)	66,37 (14,14 - 311,53)	< 0,0001

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

≥ 0,5; <1	10 (4,26%)	206,50 (29,61 – 1.440,03)	< 0,0001
≥ 1	11 (4,68%)	398,25 (50,19 – 3.160,05)	< 0,0001

Os dados são média ± DP, n (%), n/N (%) ou mediana (IQR). IMC = índice de massa corporal. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. DAC = doença arterial coronariana; DHC = doença hepática crônica. PAM = pressão arterial média. ALT = alanina aminotransferase. TP = tempo de protrombina.

* O modelo falhou devido ao pequeno tamanho da amostra.

Tabela 3. Associação de risco entre RNL prévio e óbito intra-hospitalar

	<i>Odds ratio</i> não ajustado (95% ICs)	Valor de P	Modelo 1 ^a <i>Odds ratio</i> (95% ICs)	Valor de P	Modelo 2 ^b <i>Odds ratio</i> (95% ICs)	Valor de P
RNL	1,10 (1,05 – 1,14)	< 0,0001	1,09 (1,03 – 1,14)	0,0013	1,08 (1,01 – 1,14)	0,0147
Tercis RNL						
Tercil 1	1,0		1,0		1,0	
Tercil 2	2,63 (0,50 – 13,97)	0,2560	1,71 (0,14 – 21,38)	0,6768	1,52 (0,09 – 25,08)	0,7700
Tercil 3	18,57 (4,24 – 81,44)	0,0001	16,61 (1,58 – 174,66)	0,0192	16,04 (1,14 -224,95)	0,0395

^a O modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de hipertensão, histórico de doença hepática crônica, histórico de infecção pelo HIV, histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, condição de fumante.

^b O modelo 2 foi ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de hipertensão, histórico de doença hepática crônica, histórico de infecção pelo HIV, histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, condição de fumante, frequência respiratória, alanina aminotransferase, creatinina, tempo de protrombina, D-dímero.

Tabela 4. Associações entre a contagem basal de células sanguíneas no exame de rotina e o óbito intra-hospitalar

	<i>Odds ratio</i> não ajustado (95% ICs)	Valor de P	Modelo 1 ^a <i>Odds ratio</i> (95% ICs)	Valor de P	Modelo 2 ^b <i>Odds ratio</i> (95% ICs)	Valor de P
Neutrófilos, 10⁹/L	1,34 (1,19 – 1,50)	< 0,0001	1,26 (1,08 – 1,47)	0,0030	1,30 (1,05 – 1,60)	0,0139
Linfócitos, 10⁹/L	0,58 (0,26 – 1,32)	0,1979	0,81 (0,37 – 1,78)	0,6009	0,86 (0,34 – 2,15)	0,7431
Monócitos, 10⁹/L	6,92 (2,01 – 23,84)	0,0022	2,55 (0,47 – 13,80)	0,2788	0,78 (0,04 – 13,47)	0,8617
Glóbulos vermelhos, 10¹²/L	0,60 (0,34 – 1,06)	0,0800	0,84 (0,28 – 2,50)	0,7553	0,48 (0,14 – 1,70)	0,2576
Plaquetas, 10⁹/L	0,99 (0,99 – 1,00)	0,0507	0,99 (0,98 – 1,00)	0,0428	0,99 (0,98 – 1,00)	0,1609

^a O modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de hipertensão, histórico de doença hepática crônica, histórico de infecção pelo HIV, histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, condição de fumante.

^b O modelo 2 foi ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de hipertensão, histórico de doença hepática crônica, histórico de infecção pelo HIV, histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, condição de fumante, frequência respiratória, alanina aminotransferase, creatinina, tempo de protrombina, D-dímero.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Yuwei Liu¹, Xuebei Du¹, Jing Chen¹, Yalei Jin¹, Li Peng¹, Harry H.X. Wang^{2,3,4}, Mingqi Luo⁵, Ling Chen^{1*}, Yan Zhao^{6**}

1. Department of General Practice, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China
2. School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, PR China
3. JC School of Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR
4. General Practice and Primary Care, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Scotland, UK
5. Department of Infectious Disease, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China
6. Emergency Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China

Divulgação: Os autores afirmam que eles não têm conflitos de interesse para divulgação.

* Autores correspondentes em: Departamento de Clínica Geral, Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, Universidade de Wuhan, Wuhan, Hubei, China

** Autores correspondentes em: Centro de Emergência, Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, Universidade de Wuhan, Wuhan, Hubei, China

Endereços de e-mail: chenling666@whu.edu.cn. (L. Chen), doctoryanzhao@163.com (Y. Zhao)

Referências

1. Faria SS, Fernandes PJ, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016;10:702.
2. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(4):470-76.
3. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218-30.
4. Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2017;44(1-2):26-34.
5. Ha YJ, Hur J, Go DJ, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *Plos One* 2018;13(1):e190411.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
9. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
10. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. January 28, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (accessed March 29, 2020). 2020.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

11. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25:(3).
12. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-insuspected-human-cases-20200117> (accessed March 29, 2020). 2020.
13. 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.
14. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020.
15. Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *The Journal of infection* 2020.
16. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:(5):529-39.
17. Min CK, Cheon S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016;6:25359.
18. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, Alzahrani NA, Alanazi AA, Memish ZA. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2019;29:48-50.
19. Leist SR, Jensen KL, Baric RS, Sheahan TP. Increasing the translation of mouse models of MERS coronavirus pathogenesis through kinetic hematological analysis. *Plos One* 2019;14:(7):e220126.
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:(10223):497-506.

Traduzido por¹: Bianca de Carvalho Rojo, Bianca Luiza Melo de Assis, e Isadora Maria Pilati Campos
Revisado por¹: Anna Luiza Maffessoni e Manoela Ferreira da Cruz Neta
Supervisão²: Rafael Lírio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.