

ARTIGO ORIGINAL

PROTEÍNA C REATIVA, RELAÇÃO PLAQUETA LINFÓCITO E D-DÍMERO COMO BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM COVID-19

Catrini Fiori¹, Maria Andreatta², Gabriela Cabrera³,
Maicon Machado Sulzbacher⁴, Vitor Antunes de Oliveira⁵, Matias Nunes Frizzo⁶

Destaques

- (1) Biomarcadores prognósticos e preditores de desfecho na Covid-19.
- (2) Avaliação da interação entre a resposta imune e plaquetária em síndrome respiratória aguda.
- (3) Biomarcadores inflamatórios e de coagulação indicam a severidade na Covid-19.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os biomarcadores relação plaqueta/linfócito (RPL), D-Dímero e proteína C reativa (PCR) como indicador de prognóstico e desfecho de pacientes com *coronavirus disease 2019* (Covid-19). **Método:** Para isso, realizou-se um estudo retrospectivo, descritivo e analítico a partir da coleta de dados clínicos e laboratoriais de pacientes internados em um hospital da região noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados foram a proteína C reativa (PCR), D-Dímero, número absoluto de linfócitos e plaquetas (para o cálculo da RPL), referentes à admissão e desfecho dos pacientes. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e analisados a partir de teste *t* de Student, sendo considerado nível de significância de 5% ($P < 0,05$). **Resultados:** Identificou-se que a PCR ($174,82 \pm 116,8$ mg/dL, $P = 0,001$) e o D-Dímero ($1,25 \pm 1,1$ μ g/mL, $P < 0,0001$) estão elevados, enquanto a RPL ($92,83 \pm 61,73/\text{mm}^3$, $P = 0,01$) estava diminuída na admissão dos pacientes que evoluíram para o desfecho óbito em relação aos pacientes que apresentaram o desfecho de alta hospitalar. **Conclusão:** Os biomarcadores PCR, D-Dímero e RPL demonstraram potencial para serem utilizados nos protocolos de pacientes com Covid-19 como parâmetros de prognóstico e desfecho.

Palavras-chave: Sars-CoV-2; biomarcadores; plaquetas; linfócitos; produtos de degradação da fibrina; prognóstico.

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0009-0007-5019-9707>

² Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0009-0001-7862-6930>

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-2816-8452>

⁴ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9375-0745>

⁵ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-5436-6548>

⁶ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5578-4656>

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, responsável pela síndrome respiratória aguda grave tipo 2 (Sars-CoV-2), causador da doença conhecida como *coronavírus disease 2019* (Covid-19), foi reconhecido como um problema de saúde pública global devido à sua alta transmissibilidade e índices altos de morbimortalidade. Segundo dados recentes do Ministério da Saúde, já ocorreram, no Brasil, mais de 38 milhões de casos da Covid-19 confirmados, e, destes, aproximadamente 712 mil vieram a óbito. No Rio Grande do Sul foram confirmados mais de 3,1 milhões de casos, posto que 42.936 vieram a óbito. A mortalidade para a Covid-19 no Estado é de 377,4 casos para cada 100 mil habitantes e a incidência é de 27577,8 casos a cada 100 mil habitantes, taxas consideradas altas para uma infecção viral do sistema respiratório¹.

O vírus Sars-CoV-2 apresenta uma alta capacidade de ligação a células como do epitélio pulmonar, intestinal, renais, do sistema nervoso central e endotélio vascular humano, e possui, em sua estrutura, uma proteína *spike* (S) que, por sua vez, liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), encontrada, principalmente, na superfície de pneumócitos tipo 2 nos alvéolos pulmonares². Após infectar as células, inicia um ciclo de replicação viral e posterior liberação de vírus, infectando novas células³. O mecanismo patológico deste vírus está baseado na estimulação inflamatória do organismo, que pode desenvolver formas graves da doença a partir da “tempestade de citocinas” que é mediada, principalmente, pela citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6)⁴, que estimula a síntese hepática da proteína de fase aguda, proteína C reativa (PCR), que pode ser considerado um sensível biomarcador inflamatório⁵.

O crescimento na concentração de PCR relaciona-se com o aumento da expressão de fatores pró-coagulantes nas células endoteliais lesionadas pela replicação viral, o que promove a adesão e a agregação plaquetária e a consequente microtrombose. Posteriormente, é formado um subproduto destes coágulos sanguíneos chamado de D-dímero. O consumo de plaquetas na coagulação intravascular é também avaliado pela relação plaqueta/linfócito, o qual pode ser associado ao desenvolvimento de complicações e agravos da Covid-19⁶, que podem ser observados em eventos trombóticos decorrentes da hipercoagulabilidade⁷. O mecanismo patológico do coronavírus pode ser visualizado na Figura 1.

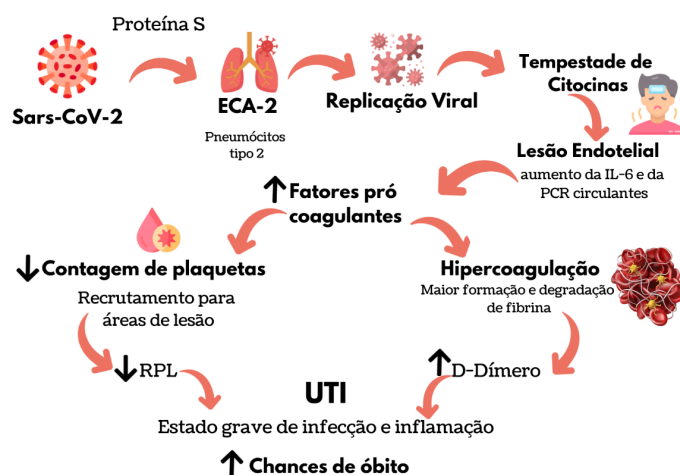


Figura 1 – Interação do vírus Sars-CoV-2 com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e os mecanismos fisiopatológicos associados aos processos inflamatórios decorrentes da Covid-19. O Sars-CoV-2 apresenta alta afinidade pela ECA2 presente nos pneumócitos, desencadeando uma intensa resposta inflamatória tecidual e sistêmica. Esse processo pode levar a complicações vasculares, ativação de fatores pró-coagulantes, hipercoagulabilidade e formação de trombos, agravando o quadro clínico da Covid-19 e aumentando o risco de óbito.

Neste contexto, a infecção pelo Sars-CoV-2 está associada a alterações em biomarcadores laboratoriais da hemostasia e pró-inflamatórios, dentre eles a elevação da PCR e dos produtos da degradação da fibrina, como o D-Dímero, os quais correlacionam-se positivamente com a elevação na taxa de mortalidade^{8,9}. Além disso, a relação plaqueta linfócito tende a diminuir com quadros de hipercoagulabilidade devido ao consumo de plaquetas e à migração de linfócitos em decorrência da inflamação excessiva e lesão tecidual, tendo uma capacidade prognóstica de complicações e mortalidade da doença.

Em razão de a Covid-19 ser uma doença recente, há uma demanda importante para estudos que estimem potenciais biomarcadores laboratoriais para avaliação do prognóstico e desfecho de pacientes. A necessidade de acelerar a compreensão do mecanismo de ação da Covid-19 no organismo e sua relação com a alteração nos parâmetros de hemostasia, é de extrema importância no cenário mundial, pois estes parâmetros laboratoriais podem auxiliar na predição do agravamento da Covid-19, servindo como biomarcadores de monitoramento e avaliação prognóstica em pacientes moderados e graves. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é avaliar a contagem de plaquetas, RPL, D-Dímero e PCR como biomarcadores de prognóstico e desfecho de pacientes com Covid-19 na admissão e no desfecho da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Esta pesquisa é um estudo retrospectivo, descritivo analítico, realizado a partir da coleta de dados de prontuários médicos de pacientes que estiveram internados em decorrência da Covid-19 em um hospital localizado no noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, referentes ao ano de 2021.

Amostra

Foram avaliados prontuários de pacientes diagnosticados com Covid-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) hospitalar, na respectiva admissão dos pacientes, assim como no seu desfecho (alta ou óbito). Foram coletados dados de resultados de exames laboratoriais, sendo estes:

- Dados sociodemográficos (idade e sexo);
- Proteína C reativa (PCR);
- D-Dímero;
- Contagem absoluta de plaquetas e linfócitos.

Critérios de inclusão: foram incluídos os pacientes que estiveram internados na UTI do hospital no período de 1º de janeiro a 30 de novembro de 2021, diagnosticados com Covid-19, a partir de exame prévio para confirmação, e que possuíam os prontuários com todas as variáveis do estudo – dados clínicos e laboratoriais, evolução e desfecho.

Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes que estiveram internados no hospital por outras patologias exceto Covid-19, ou que, mesmo internados com Covid-19, possuíam dados incompletos no prontuário, tanto para parâmetros clínicos quanto laboratoriais.

Procedimentos para a coleta de dados

Os dados coletados foram plotados em planilha eletrônica Microsoft Excel, considerando evolução, desfecho (alta ou óbito) e resultados dos exames laboratoriais: Proteína C Reativa, D-dímero, contagem de plaquetas e linfócitos. Além da coleta dos dados nos prontuários foi realizado o cálculo da relação plaqueta linfócito (RPL), a qual foi obtida dividindo o número total de plaquetas pela contagem absoluta de linfócitos por mm^3 .

Aspectos éticos

O estudo seguiu todas as recomendações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Conep¹⁰, assim como foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unijuí, conforme Parecer nº 5.073.813.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão, sendo realizada a análise estatística descritiva dos dados a partir do teste *t* de Student, sendo considerado o nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Avaliamos RPL, PCR e D-Dímero na admissão e desfecho dos pacientes para comparar os grupos de alta e óbito e, desta forma, estabelecer se estes parâmetros podem ser utilizados como biomarcadores para indicar o prognóstico e desfecho para pacientes com Covid-19. Dos 108 pacientes avaliados, 86 (79,6%) tiveram alta e 22 (20,4%) evoluíram para óbito. A idade média dos homens foi de $54,4 \pm 15,6$ anos e das mulheres de $55,8 \pm 16,7$ anos. Os 86 pacientes com desfecho alta hospitalar apresentavam idade média de $52,4 \pm 15,3$ anos, sendo 54 (62%) do sexo masculino e 32 (38%) do sexo feminino. Já os 22 pacientes com desfecho óbito apresentavam idade média de $64,9 \pm 15,2$ anos, sendo 11 (50%) do sexo masculino e 11 (50%) do sexo feminino.

Identificamos que, na admissão hospitalar, a relação plaqueta linfócito ($92,83/\text{mm}^3 \pm 61,73/\text{mm}^3$) está reduzida ($P = 0,01$) nos pacientes cujo desfecho foi o óbito, quando comparados aos pacientes que evoluíram para alta hospitalar ($174,05 \pm 143,21$) (Figura 2A). Também verificamos que a concentração de PCR está significativamente mais elevada ($P = 0,001$) em pacientes com desfecho de óbito ($174,82 \pm 116,8 \text{ mg/dL}$) do que em pacientes com evolução para alta hospitalar ($101,4 \pm 83,93 \text{ mg/dL}$) (Figura 2B). Além disso, as concentrações de D-Dímero também aumentaram ($P < 0,0001$) nos pacientes que evoluíram para óbito ($1,25 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$) quando comparadas com as dos pacientes que tiveram alta hospitalar ($0,48 \pm 0,35 \mu\text{g/mL}$) (Figura 2C). Quanto à contagem absoluta de plaquetas, não foi observada diferença entre os grupos na internação ($P = 0,06$), conforme ilustrado na Figura 2D.

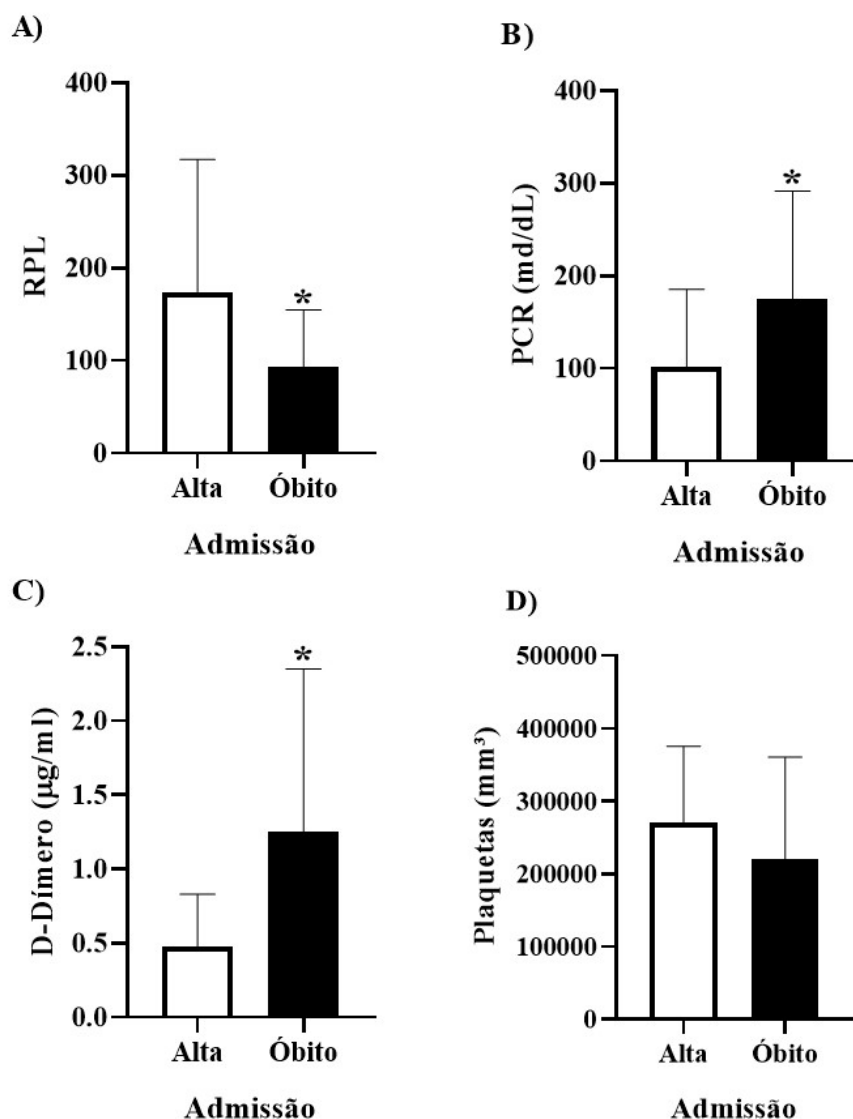


Figura 2 – Avaliação dos biomarcadores no momento da admissão hospitalar de pacientes com Covid-19 com desfecho de alta ou óbito: relação plaqueta/linfócitos (RPL) (A), proteína C reativa (PCR) (B), D-Dímero (C) e contagem absoluta de plaquetas (D) de paciente com Covid-19 com desfecho de alta ou óbito. Análise estatística realizada a partir de teste T não pareado (* $P < 0,05$).

Ao avaliar a RPL, no momento do desfecho, a Covid-19 não desenvolveu modificações ($P=0,15$) ao comparar os grupos alta ($133 \pm 79/\text{mm}^3$) e óbito ($104,6 \pm 95/\text{mm}^3$) (Figura 3A). O processo inflamatório sistêmico da Covid-19 manteve a concentração de PCR elevada ($186,8 \pm 128 \text{ mg/dL}$) nos pacientes com desfecho óbito durante toda a internação hospitalar quando comparado aos sobreviventes ($47,1 \pm 28,8 \text{ mg/dL}$) (Figura 3B). Enquanto a contagem absoluta de plaquetas foi menor no desfecho dos pacientes que morreram ($P=0,01$) devido à hipercoagulabilidade da Covid-19 ter se mostrado de forma mais severa nestes pacientes, sendo que o grupo óbito teve uma contagem de $225 \pm 143 \text{ mil/mm}^3$, os pacientes que receberam alta tiveram $294 \pm 105 \text{ mil/mm}^3$ (Figura 3C).

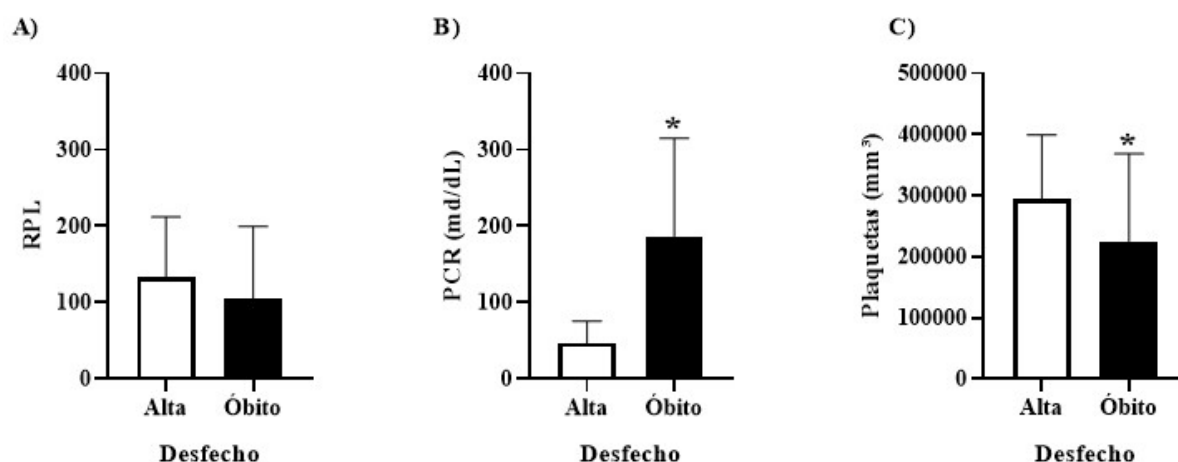


Figura 3 – Avaliação no momento do desfecho de alta ou óbito dos pacientes com Covid-19 – a relação plaqueta linfócito (RPL) (A), proteína C reativa (PCR) (B) e a contagem absoluta de plaquetas (C). Análise estatística realizada a partir de teste T não pareado (* $P < 0,05$).

DISCUSSÃO

A mensuração do leucograma é um exame laboratorial de rotina, o qual apresenta grande sensibilidade e acurácia para monitorar a resposta do paciente ao longo do desenvolvimento da doença, tendo uma grande acurácia para estabelecer um prognóstico. A mensuração do plaquetograma também é essencial para monitorar a resposta hematológica ao desafio infeccioso do Sars-CoV-2 e da doença Covid-19. Nossos resultados demonstram que os exames laboratoriais de PCR, D-Dímero e a RPL têm um importante papel como biomarcadores do desfecho clínico dos pacientes Covid-19 no momento da internação hospitalar.

A Covid-19 é uma infecção sistêmica com impacto na resposta inflamatória e de hemostasia, sendo necessária uma avaliação minuciosa de variáveis hematológicas que tenham o potencial de indicar e monitorar as condições de saúde dos pacientes acometidos por esta doença¹¹. Estudo anterior, realizado a partir de uma revisão sistemática da literatura¹², evidenciou que existem, na atualidade, muitas investigações científicas que exploram as variáveis que integram o hemograma, como leucograma e plaquetograma na Covid-19. O estudo destaca as alterações fisiopatológicas da infecção por Sars-CoV-2 no sistema hematopoiético, associadas com hipercoagulabilidade e linfopenia. Também traz, no entanto, investigações relacionadas com o aumento da resposta inflamatória secundária à elevação das citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, entre outras, assim como plaquetocitose, plaquetopenia, alterações morfológicas em plaquetas, aumento e diminuição de neutrófilos. Diante destas alterações, é fundamental analisar a relação entre as variáveis mensuradas no hemograma, na medida em que já podemos observar uma diminuição na RPL nos pacientes na admissão hospitalar (Figura 2A), mesmo sem perceber modificações proporcionais entre os pacientes com desfecho alta ou óbito na contagem de plaquetas (Figura 2D).

A RPL foi menor no grupo que evoluiu para óbito em relação aos sobreviventes na admissão hospitalar, evidenciando o quadro de consumo de plaquetas, relacionada à coagulação intravascular disseminada (CIVD) com o aumento do D-Dímero (Figura 2C), assim como associada ao recrutamento de linfócitos para as áreas lesadas em decorrência da tempestade de citocinas¹³. A RPL está associada ao quadro inflamatório, hipercoagulabilidade e ao consumo de plaquetas. Os estudos de Qu et al.¹³ e Akan e Bilgir¹⁴ demonstram resultados diferentes, nos quais a RPL mostrou-se aumentada nos pacientes com pior desfecho, no entanto, nestes estudos, o fator desencadeante da elevação da RPL não foi a contagem de plaquetas, mas, sim, a intensa linfopenia nos pacientes^{13,14}.

Chan e Rout¹⁵ definiram a RPL como sendo um biomarcador independente para determinar a gravidade da Covid-19 em pacientes, na medida em que o reconhecimento precoce de casos graves permite o início do tratamento adequado¹⁵. Além disso, a RPL está também relacionada ao tempo de internação e ao grau da tempestade de citocinas. Huang et al.¹⁶ discorrem, em seu estudo com 415 pacientes, sobre a importância de calcular a RPL ainda na admissão, pois é um excelente biomarcador de agravos para a Covid-19¹⁶.

A RPL não permaneceu aumentada no desfecho quando comparados os pacientes que sobrevivem aos que tiveram o quadro mais grave e consequente óbito (Figura 3A). A hipercoagulabilidade secundária à agregação plaquetária na Covid-19 acarreta uma diminuição na contagem absoluta de plaquetas, juntamente com a severa linfocitopenia desenvolvida na Covid-19¹², que podem, proporcionalmente, refletir neste resultado mensurado em nosso estudo a partir da RPL semelhante no desfecho, no qual enfatiza-se a importância da monitoração precoce da RPL para aferir a gravidade do quadro imuno-inflamatório na Covid-19.

Dentre os biomarcadores relacionados com resposta à reação inflamatória de fase aguda, a PCR é a mais sensível¹³. A análise dos exames laboratoriais revelou que os pacientes que vieram a óbito já ingressaram com uma concentração mais elevada de PCR, que seguiu até o desfecho quando comparados aos pacientes que tiveram alta hospitalar (Figura 2B,3B). Na Covid-19 os pacientes com maior gravidade e que não sobrevivem, apresentam níveis aumentados de PCR ainda na internação hospitalar, o que está associado ao aumento da IL-6⁵. Torun et al.¹⁷, em seu estudo com 188 pacientes, e Ergenç et al.¹⁸, em seu estudo com 635, concluíram que o aumento da PCR está relacionado com a magnitude da tempestade de citocinas e com a piora no prognóstico dos pacientes^{17,18}. Esta elevação de PCR está relacionada ao desfecho de óbito, uma vez que uma inflamação exacerbada pode desencadear lesões em múltiplos órgãos¹⁹, o que também foi explanado por Goulart et al.²⁰, que, por sua vez, referem que, aproximadamente, 97% dos pacientes com infecção respiratória do Sars-CoV-2 já possuem níveis aumentados de PCR na admissão hospitalar, e na sua pesquisa a maioria veio a óbito, refletindo a importância da PCR como biomarcador precoce de agravo e óbito na respectiva doença investigada²⁰.

O aumento da PCR nos pacientes está associado à diminuição da contagem de plaquetas devido ao seu recrutamento exacerbado decorrente do estado de hipercoagulabilidade causado pela inflamação aguda. Indivíduos com Covid-19 com desfecho de óbito têm uma diminuição na contagem de plaquetas durante o curso da doença, com uma redução da contagem absoluta ($>100.000/\text{mm}^3$), conforme relatado por Fleury⁹, que coloca a diminuição como característica em pacientes gravemente enfermos e que geralmente sugere uma grave descompensação fisiológica, bem como a possibilidade de desenvolvimento de coagulopatia intravascular⁹.

O nível elevado de inflamação sistêmica, que desencadeia a elevação da PCR, promove um estado de hipercoagulabilidade, o qual é explicado por Robba et al.²¹ como sendo a descompensação dos sistemas fisiológicos da coagulação devido à lesão endotelial, que acarreta maior expressão de fatores pró-coagulantes, levando ao aumento da formação de fibrina, consumo de plaquetas e geração de produtos da degradação da fibrina, principalmente de D-Dímero²¹, assim como em nosso estudo (Figura 2C). Nesse sentido, Wang et al.²² identificaram, em seu estudo, que 71% dos pacientes que morreram de Covid-19 tiveram um aumento de D-Dímero²², posto que a mortalidade também já foi correlacionada a outras investigações^{8,19}. Dessa forma, Poudel et al.²³ realizaram um estudo com 182 pacientes e concluíram que o D-Dímero é um biomarcador com acurácia que possui um valor de corte ideal de 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para prever um mau prognóstico ainda na admissão²³.

Destacamos, ainda, que a concentração de PCR e de D-Dímero, bem como a RPL, são biomarcadores acessíveis e facilmente disponíveis em todos os laboratórios, os quais devem ser amplamente investigados na progressão, severidade e desfecho da Covid-19.

CONCLUSÃO

A proteína C reativa (PCR), o D-dímero e a relação plaqueta/linfócito (RPL) demonstraram potencial como biomarcadores prognósticos no momento da admissão hospitalar de pacientes com Covid-19. Dessa forma, a introdução destes parâmetros laboratoriais nos protocolos clínicos de pacientes hospitalares de Covid pode desempenhar um papel relevante na estratificação de risco, orientação da conduta terapêutica e prevenção de complicações e mortalidade associadas à doença. As complicações desenvolvidas pela inflamação desencadeada pela infecção do Sars-CoV-2 estão frequentemente associadas à elevação da PCR, enquanto a redução na contagem absoluta de plaquetas indica pior prognóstico da doença, considerando que a mensuração precoce da relação plaqueta linfócito é um indicador também precoce de casos mais graves na doença.

REFERÊNCIAS

- ¹ Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 4 jun. 2024.
- ² Souza LV, Oliveira GB, Mouchalout Filho PC, Borges LM, Coutinho MRM, Vasconcellos M. Inibidores da enzima conversora de angiotensina são fatores de risco ou proteção na COVID-19? Multidisciplinary Reviews [Internet]. abr. 2021;4(1):e2021017. Disponível em: <https://malque.pub/ojs/index.php/mr/article/view/119/118>. DOI: 10.29327/multi.2021017REVIEW. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ³ Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal [Internet]. abr. 2020;10(2):102-108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282863/>. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 5 mar. 2020. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁴ Batschauer APB, Jovita HW. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anti-coagulante. RBAC [Internet]. 2020;52(2):138-142. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/10/RBAC-vol-52-2-2020-revista-completa.pdf#page=35>. DOI: 10.21877/2448-3877.20200008. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁵ Ipanaque C, Huamán L, Hilario K, Juménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarkers associated with the prognosis of severe and critical forms of COVID-19. Rev Méd Trujillo [Internet]. mar. 2021;16(1):66-73. Disponível em: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3333/4033>. DOI: 10.17268/rmt.2020.v16i01.12. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁶ Carvalho ACS, Barros LSA, Tenório ECPT, Lopes TP, Lopes LP, Cruz CM. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19. Braz. J. Hea. Rev. Curitiba [Internet]. 2020;3(5):11624-11644. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/16054/13146>. DOI: 10.34119/bjhrv3n5-021. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁷ Savioli F, Rocha LL. Coagulation profile in severe COVID-19 patients: What do we know so far? Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2020;32(2):197-199. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/r3yZBMzncJSG9rhfHNS-3Sjn/?lang=en>. DOI: 10.5935/0103-507X.20200031. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁸ Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. J Thromb Haemost [Internet]. jul. 2020;18(7):1559-1561. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302453/>. DOI: 10.1111/jth.14849. Epub 2020 May 26. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ⁹ Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. RBAC [Internet]. 2020;52(2):131-137. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/10/RBAC-vol-52-2-2020-revista-completa.pdf#page=28>. DOI: 10.21877/2448-3877.20200003. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ¹⁰ Brasil, Conselho Nacional da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ¹¹ Oliveira Junior RB, Lourenço PM. Alterações laboratoriais e a COVID-19. RBAC [Internet]. 2020;52(2):198-200. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/11/RBAC-vol-52-2-2020-Carta-ao-editor-altera%C3%A7%C3%B5es.pdf>. DOI: 10.21877/2448-3877.20200013. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ¹² Zancanaro V, Moura TR, Bellaver EH, Javorski JM. Alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos observadas na infecção pelo sars-cov-2: uma revisão sistemática de literatura. Brazilian Journal of Development [Internet]. maio 2021;7(5):50745-50758. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/30097/23700>. DOI: 10.34117/bjdv7n5-464. Acesso em: 4 nov. 2021.

- ¹³ Qu R, Ling Y, Zhang YHZ, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* [Internet]. set. 2020;92(9):1533-1541. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228291/>. DOI: 10.1002/jmv.25767. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁴ Akan OY, Bilgir O. Effects of Neutrophil/Monocyte, Neutrophil/Lymphocyte, Neutrophil/Platelet Ratios and C-Reactive Protein Levels on the Mortality and Intensive Care Need of the Patients Diagnosed with Covid-19. *EJMI* [Internet]. 2021;5(1):21-26. Disponível em: <http://ejmi.org/pdf/Effects%20of%20NeutrophilMono-cyte%20NeutrophilLymphocyte%20NeutrophilPlatelet%20Ratios%20and%20CReactive%20Protein%20Le-vels%20on%20the%20Mortality%20and%20Intensive%20Care%20Need%20of%20the%20Patients%20Diag-nosed%20with%20Covid19-14888.pdf>. DOI: 10.14744/ejmi.2021.14888. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁵ Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020;12(7):448-453. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342455941_Use_of_Neutrophil-to-Lymphocyte_and_Platelet-to-Lymphocyte_Ratios_in_COVID-19. DOI: 10.14740/jo-cmr4240. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁶ Huang S, Liu M, Li X, Shang Z, Zhang T, Lu H. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio for predicting clinical outcomes in COVID-19. *MedRxiv* [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090431v1>. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090431. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁷ Torun A, Çakırca TD, Çakırca G, Portakal RD. The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. mar. 2021;67(3):431-436. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34468610/>. DOI: 10.1590/1806-9282.20200883. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁸ Ergenç H, Ergenç Z, Dogan M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. out. 2021;67(10):1498-1502. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/w8fTPwmGFkttL3nfPVQLn4r/?format=pdf&lang=en>. DOI: 10.1590/1806-9282.20210679. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ¹⁹ Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. nov. 2020;71(16): 2174-2179. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445579/>. DOI: 10.1093/cid/ciaa641. Acesso em: 9 nov. 2021.
- ²⁰ Goulart LS, Santos KCF, Santos DAS, Mattos M. Características clínicas e laboratoriais da COVID-19: uma análise na internação hospitalar. *Rev Enferm Atual In Derme* [Internet]. 2021;95(36):e-021169. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/1074/1146>. DOI: 10.31011/reaid-2021-v.95-n.36-art.1074. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ²¹ Robba C, Battaglini D, Ball L, Valbuse A, Porto I, Bona RD, et al. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med* [Internet]. jan. 2021;10(1):140. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/140>. DOI: 10.3390/jcm10010140. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ²² Wang MDD, Hu MDB, Hu MDC, Zhu MDF, Liu MDX, Zhang MDJ, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. fev. 2020;323(11):1061-1069. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Acesso em: 4 nov. 2021.
- ²³ Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* [Internet]. ago. 2021;16(8):e0256744. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0256744&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744. Acesso em: 9 nov. 2021.

Submetido em: 22/12/2021

Aceito em: 23/6/2025

Publicado em: 25/7/2025

Contribuições dos autores	
Catrini Fiori:	Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.
Maria Andreatta:	Metodologia; Curadoria de dados; Investigação.
Gabriela Cabrera:	Metodologia; Curadoria de dados; Investigação.
Maicon Machado Sulzbacher:	Curadoria de dados; Análise Formal; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.
Vitor Antunes de Oliveira:	Curadoria de dados; Metodologia; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.
Matias Nunes Frizzo:	Conceituação; Curadoria de dados; Metodologia; Supervisão; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.
Todos os autores aprovaram a versão final do texto.	
Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.	
Financiamento: Não possui financiamento.	
Autor correspondente:	Matias Nunes Frizzo Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Programa de Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i> em Atenção Integral à Saúde Rua do Comércio, Nº 3000 – Bairro Universitário – CEP 98700-00 – Ijuí/RS, Brasil matias.frizzo@unijui.edu.br
Editora: Dra. Adrielle Zagmignan	
Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz	

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

