

RAZÕES DERIVADAS DO HEMOGRAMA DURANTE A PANDEMIA DA SARS-COV-2: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Recebido em: 09/10/2023

Aceito em: 06/03/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i1.2024-10828



Bianca Drewnowski¹
Mariana Schechtel Koch²
José Carlos Rebuglio Velloso³

RESUMO: Biomarcadores de inflamação derivados do hemograma como a razão neutrófilos/linfócitos (NLR), a razão plaquetas/linfócitos (PLR), a razão neutrófilos/plaquetas (NPR) e o índice de inflamação imune sistêmico (SII) já foram investigados como preditores de prognóstico de doenças inflamatórias sistêmicas, cardiovasculares, malignas, etc., e com a ocorrência da pandemia de SARS-CoV-2, também passaram a ser estudadas como biomarcadores de interesse nessa doença. Objetivo: Comparar retrospectivamente o valor dessas 4 razões hematimétricas durante os dois anos da pandemia (2020-2021), com o período anterior (os anos de 2018-2019), em uma população de pacientes doentes renais em hemodiálise. Métodos: Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEP-UEPG) e foi aprovada sob o número do parecer 5.024.864. Foram incluídos pacientes tratados no setor de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Santa Casa de Ponta Grossa durante os anos 2018 – 2021, com n amostral de 155 pacientes. A coleta dos dados se baseou na consulta de prontuários eletrônicos. O valor das razões NLR, NPR, PLR e SII foram calculados a partir da contagem dos neutrófilos, linfócitos e plaquetas dos hemogramas, considerou-se um hemograma a cada trimestre nesse intervalo de 4 anos. Como a normalidade dos dados não foi atestada, seguiu-se a metodologia não-paramétrica, o valor de α foi fixado em 0,05. Resultados: O teste de Skillings-Mack apresentou um valor de p-simulado significativo ($< 2.2e-16$) na comparação de cada uma das quatro razões. Na análise post-hoc, as comparações trimestrais das medianas do SII, não apresentaram diferença significativa, as razões PLR, NPR e NLR apresentaram respectivamente, duas, três e seis, comparações com diferenças significativas. Conclusão: Houve comparações com diferenças significativas pontuais, não houve um aumento geral no valor das razões SII, PLR, NPR e NLR durante o período de pandemia (2020 - 2021) entre os pacientes em hemodiálise.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores; Inflamação; COVID-19; Doença renal crônica.

¹ Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Ponta Grossa.

E-mail: biancadrewnowski@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-9387>

² Mestre em Ciência Animal. Universidade Estadual de Ponta Grossa.

E-mail: mari_koch92@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-5987>

³ Doutor em Análises Clínicas. Universidade Estadual de Ponta Grossa.

E-mail: josevellosa@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-9197>

COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED RATIOS DURING THE SARS-COV-2 PANDEMIC: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT: Complete blood count derived inflammation biomarkers such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/platelet ratio (NPR) and systemic immune inflammation index (SII) have already been investigated as predictors of prognosis of systemic inflammatory, cardiovascular, malignant diseases, etc., and with the imminent SARS-CoV-2 pandemic, they also began to be studied as biomarkers of interest in this disease. Objective: To retrospectively compare the value of these 4 hematimetric ratios during the two years of the pandemic (2020-2021), with the previous period (2018-2019), in a population of kidney disease patients undergoing hemodialysis. Methods: This research was submitted to the Ethics and Research Committee of the State University of Ponta Grossa (CEP-UEPG) and was approved under protocol number 5.024.864. Patients treated in the Renal Replacement Therapy sector of Hospital Santa Casa de Ponta Grossa during the years 2018 – 2021 were included, with a sample size of 155 patients. Data collection was based on consultation of electronic medical records. The value of the NLR, NPR, PLR and SII ratios were calculated from the count of neutrophils, lymphocytes and platelets in the blood counts, considering one blood count every quarter in this 4-year interval. As the normality of the data was not attested, the non-parametric methodology was followed, the value of α was set at 0.05. Results: The Skillings-Mack test showed a significant simulated p-value ($< 2.2e-16$) when comparing each of the four ratios. In the post-hoc analysis, the quarterly comparisons of the SII medians did not show a significant difference, the PLR, NPR and NLR ratios showed two, three and six comparisons with significant differences, respectively. Conclusion: There were comparisons with significant specific differences, there was no general increase in the value of the SII, PLR, NPR and NLR ratios during the pandemic period (2020 - 2021) among hemodialysis patients.

KEYWORDS: Biomarkers; Inflammation; COVID-19; Chronic kidney disease.

RATIOS DERIVADOS DEL HEMOGRAMA DURANTE LA PANDEMIA DE SARS-COV-2: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

RESUMEN: Los biomarcadores de inflamación derivados del hemograma, como el índice de neutrófilos/linfocitos (NLR), el índice de plaquetas/linfocitos (PLR), el índice de neutrófilos/plaquetas (NPR) y el índice de inflamación inmune sistémica (SII), ya se han investigado como predictores del pronóstico de enfermedades sistémicas, enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, malignas, etc., y con la inminente pandemia del SARS-CoV-2 también comenzaron a estudiarse como biomarcadores de interés en esta enfermedad. Objetivo: Comparar retrospectivamente el valor de estos 4 ratios hematimétricos durante los dos años de la pandemia (2020-2021), con el período anterior (2018-2019), en una población de pacientes con enfermedad renal en hemodiálisis. Métodos: Esta investigación fue presentada al Comité de Ética e Investigación de la Universidad Estadual de Ponta Grossa (CEP-UEPG) y fue aprobada con el dictamen número 5.024.864. Se incluyeron pacientes atendidos en el sector de Terapia de Reemplazo Renal del Hospital Santa Casa de Ponta Grossa durante los años 2018 – 2021, con un tamaño de muestra de 155 pacientes. La recolección de datos se basó

en la consulta de historias clínicas electrónicas. El valor de los índices NLR, NPR, PLR y SII se calcularon a partir del recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas en los hemogramas, considerando un hemograma cada trimestre en este intervalo de 4 años. Como no se comprobó la normalidad de los datos, se siguió la metodología no paramétrica, fijándose el valor de α en 0,05. Resultados: La prueba de Skillings-Mack mostró un valor p-simulado significativo ($< 2,2e-16$) al comparar cada una de las cuatro proporciones. En el análisis post-hoc, las comparaciones trimestrales de las medianas del SII no mostraron diferencia significativa, los ratios PLR, NPR y NLR presentaron, respectivamente, dos, tres y seis comparaciones con diferencias significativas. Conclusión: Hubo comparaciones con diferencias específicas significativas, no hubo un aumento general en el valor de los índices SII, PLR, NPR y NLR durante el período pandémico (2020 - 2021) entre los pacientes en hemodiálisis.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores; Inflamación; COVID-19; Enfermedad renal crónica.

1. INTRODUÇÃO

O processo fisiopatológico da inflamação tem um papel importante no desenvolvimento e progressão de várias doenças crônicas. Na doença renal crônica (DRC), a inflamação contribui com diversos fatores como a uremia, redução da depuração de mediadores inflamatórios, sobrecarga de volume, aumento da suscetibilidade a infecções, e aumento do estresse oxidativo. Além disso, nos pacientes em estágio final da doença renal, a inflamação crônica é associada a desfechos clínicos adversos, que incluem a doença cardiovascular e todas as causas de morte (CATABAY *et al.*, 2017; MAYNE *et al.*, 2023).

Existem diversos marcadores diagnósticos e de monitoramento da inflamação, tais como a proteína C reativa, a albumina sérica, a interleucina 6, o fator de necrose tumoral, entre outros. Entretanto, a realização desses exames muitas vezes é limitada na prática clínica devido aos custos elevados, sendo importante a busca por marcadores eficazes de menor custo (VALGA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, biomarcadores de inflamação derivados de hemograma como, a razão neutrófilo/linfócitos (NLR) e a razão plaquetas/linfócitos (PLR), passaram a ser investigados como preditores independentes de prognóstico de doenças inflamatórias sistêmicas, neoplasias malignas, e cardiovasculares (ASADUZZAMAN *et al.*, 2019).

A primeira razão derivada do hemograma a ser estudada foi a NLR, as primeiras publicações ocorreram em meados de 1980, e relacionam a NLR com infecções severas e mudanças na função adrenocortical de animais sob estresse, nos anos seguintes a área de pesquisa dessa razão foi extrapolada para o seu uso como marcador de prognóstico de

alguns tipos de cânceres, e, em 2006, demonstrou utilidade no campo da doença cardiovascular.

As primeiras publicações usando a PLR aconteceram cerca de 2 anos depois, e investigam esta razão como um marcador de câncer periampular. A sua correlação com a doença cardiovascular foi feita em 2012 (MAYNE *et al.*, 2023). Nesse período, foram mostradas também a aplicação dessas duas razões na doença renal, como marcadores de inflamação, dano endotelial e mortalidade (VALENCIA *et al.*, 2017; TURKMEN *et al.*, 2013).

Em meados de 2014, outra razão hematimétrica passou ser aplicada, o índice de inflamação imune sistêmico (SII) (resultado da contagem de neutrófilos multiplicada pela contagem de plaquetas e dividido pela contagem de linfócitos), que foi desenvolvido na busca de uma ferramenta na exploração do prognóstico de casos de carcinoma hepatocelular (HU *et al.*, 2014). Mais recentemente, considerou-se o desenvolvimento de uma nova razão, a razão neutrófilos/plaquetas (NPR), pensada no contexto da pandemia de SARS-CoV-2 como uma ferramenta na busca da identificação de pacientes infectados com risco de serem internados na UTI (VELASQUEZ *et al.*, 2021).

Além da NPR, as outras 3 razões também foram estudadas como biomarcadores de interesse na COVID-19, uma vez que, a fisiopatologia dos casos severos da COVID-19 é relacionado ao estado hiperinflamatório e ao dano endotelial, de modo que, biomarcadores circulatórios podem representar o status inflamatório e imune, e podem prever o desfecho clínico dos pacientes infectados (LÓPEZ-ESCOBAR *et al.*, 2021).

Essa possibilidade foi verificada em algumas pesquisas, Velazquez *et al.* (2021) apontam que essas 4 razões podem ser usadas em combinação, como preditores de uma evolução desfavorável em pacientes infectados pela COVID-19. Asaduzzaman *et al.* (2022), identificaram que a NLR, a NPR e o SII aumentados na admissão hospitalar de pacientes com COVID-19, são indicadores significativos de uma subsequente internação na UTI. Já Moisa *et al.* (2021), avaliaram o aspecto das mudanças dinâmicas nesses índices hematológicos nas primeiras 48 horas da internação na UTI, e identificaram a NLR e SII como preditores independentes da necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte de pacientes COVID-19 em estado crítico.

Com isso, o objetivo dessa pesquisa foi ampliar os conhecimentos acerca dos índices hematológicos, comparando retrospectivamente o valor dessas 4 razões (NLR, NPR, PLR e SII) durante dois anos da pandemia (2020-2021), com o período anterior (os anos de 2018-2019), em uma população de pacientes doentes renais em hemodiálise. Essa

análise permite verificar se houve um aumento desses parâmetros durante os anos de pandemia, o que poderia indicar uma piora no estado inflamatório geral desses pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEP-UEPG) por meio da Plataforma Brasil, e foi considerada aprovada sob o número do parecer 5.024.864. Também foi submetida para avaliação do Comitê de Ética do Hospital Santa Casa de Ponta Grossa, local em que a pesquisa foi realizada, e foi considerada aprovada. Foram incluídos neste estudo pacientes em hemodiálise no ano de 2022 tratados no setor de Terapia Renal Substitutiva (TRS) do Hospital Santa Casa de Ponta Grossa durante os anos 2018 – 2021, com n amostral de 155 pacientes.

2.2 Coleta de dados

Os critérios de exclusão foram: pacientes em trânsito, menores de idade, e pacientes que apenas realizaram hemodiálise durante a internação (aqueles que após a alta não deram seguimento ao tratamento na instituição).

A coleta de dados foi feita durante o período de 01/2022 - 03/2023, no setor de TRS da Santa Casa de Ponta Grossa, por meio do acesso ao sistema de gestão hospitalar Tasy®. Os prontuários eletrônicos foram consultados para a coleta de dados gerais como: idade, sexo, causa da DRC, comorbidades, tempo de TRS, histórico de transplante renal e diálise peritoneal. Também foram obtidos os resultados dos hemogramas, um para cada trimestre dos 4 anos, considerando sempre o hemograma mais recente.

2.3 Análise estatística

Os dados da pesquisa foram analisados estatisticamente com o software RStudio® (versão 4.3.1). O valor das razões NLR, NPR, PLR e SII foram calculados a partir da contagem dos neutrófilos ($\times 10^9$ células/L), linfócitos ($\times 10^9$ células/L) e plaquetas ($\times 10^{11}$ células/L), conforme exemplificado na Tabela 1.

Tabela 1: Cálculo das razões NLR, NPR, PLR e SII

Sigla	Razão
NLR	$\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Linfócitos}}$
NPR	$\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Plaquetas}}$
PLR	$\frac{\text{Plaquetas}}{\text{Linfócitos}}$
SII	$\frac{\text{Neutrófilos} \times \text{Plaquetas}}{\text{Linfócitos}}$

Fonte: Os autores, 2023.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk, como a distribuição normal não foi atestada, seguiu-se o modelo de análise não-paramétrico, e, portanto, os resultados foram apresentados com medianas e intervalos interquartis (IIQ).

Seguindo a metodologia não-paramétrica, foi aplicado o teste de Skillings-Mack (SM), que é um teste geral do tipo Friedman, usado para comparar o efeito do tratamento em designs de blocos randomizados. O uso do teste SM é apropriado porque permite a análise de blocos desbalanceados e incompletos, que ocorreram nesta pesquisa devido ao acompanhamento incompleto de alguns pacientes, em função de novos ingressos após a data inicial do acompanhamento retrospectivo, e devido a desligamentos do setor (por diversas razões como, transferências, transplantes e óbitos) durante o período analisado (SKILLINGS, MACK, 1981; DERRICK, WHITE, TOHER, 2020).

Todos os blocos com apenas uma observação foram removidos, conforme requer o teste SM (SKILLINGS, MACK, 1981) que foi usado para avaliar a diferença estatística entre os 16 trimestres dos anos de 2018-2021. Em seguida, foi aplicado o teste de Nemenyi para múltiplas comparações entre os 16 trimestres. Os gráficos de boxplot foram usados para ilustrar essas diferenças. O valor p simulado foi usado para determinar se a diferença entre os valores das medianas foram significativamente diferentes, o valor de α foi fixado em 0,05. O checklist STROBE (do inglês STrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudos observacionais foi seguido ao relatar esta pesquisa (ELM, *et al.* 2007).

3. RESULTADOS

3.1 Características dos participantes

A Tabela 2 apresenta as características dos participantes dessa pesquisa. A pesquisa incluiu 155 pacientes em hemodiálise, a mediana do tempo desses pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) foi de 30 meses (IIQ 10 - 59,5), por TRS compreende-se outras modalidades de terapia além da hemodiálise, são essas a diálise peritoneal (presente no histórico de 3% dos participantes) e o transplante renal (presente no histórico de 6% dos participantes). A mediana da idade foi de 57 anos (IIQ 44,5 - 67), e a maior parte dos participantes foram homens (55%). Em relação a doença base da DRC, a causa mais comum entre a amostra foi a nefrosclerose hipertensiva (21%), entretanto, para 25% da amostra a causa da doença renal não foi informada no prontuário. Entre as comorbidades presentes na amostra, a hipertensão arterial também teve a maior prevalência (68%). Dentre os 155 pacientes analisados, 14 (9,03%) testaram positivo para o COVID-19 e realizaram a hemodiálise em isolamento. Todos os casos positivos de COVID-19 aconteceram no ano de 2021, sendo 9 (5,81%) deles no 1º trimestre, 2 (1,29%) no 2º trimestre, 1 (0,64%) no 3º trimestre e 2 (1,29%) no 4º trimestre. Entre os pacientes infectados não ocorreu óbito em decorrência da COVID-19.

Tabela 2: Características gerais da população da pesquisa

N total	155
Idade (IIQ)	57 (44,5 - 67)
Sexo, n (%)	
Feminino	69 (45%)
Masculino	86 (55%)
Diagnóstico renal primário, n (%)	
Indeterminada	15 (10%)
Nefrosclerose hipertensiva	33 (21%)
Nefropatia Diabética	20 (13%)
Multifatorial	10 (6%)
Autoimune	7 (5%)
Doença Renal Policística	8 (5%)
Não informada	38 (25%)
Outros	24 (15%)
Comorbidades	
Diabetes	60 (39%)
Hipertensão arterial	106 (68%)

Outros	85 (55%)
Tempo de TRS, meses (IIQ)	30 (10 - 59,5)
Diálise peritoneal (%)	3%
Transplante renal (%)	6%
Infecções por COVID-19 (%)	9,03%

IIQ: intervalo interquartil, TRS: terapia renal substitutiva.

Fonte: Os autores, 2023.

3.2 Desfechos

Os Gráficos A, B, C e D, ilustram respectivamente os valores do SII, PLR, NLR e NPR em cada trimestre dos anos de 2018, 2019, 2020 e 2021, e a Tabela 3 apresenta os valores da mediana e intervalo interquartil (IIQ) para mesmo período. Para o cálculo do teste SM foram retirados os blocos com menos de 2 valores, restando dessa maneira, 139 blocos no SII, 127 blocos na PLR, 127 blocos na NLR e 139 blocos na NPR. O teste de SM apresentou um valor de p-simulado significativo na comparação dos 16 trimestres para todas as razões, o SII teve um valor de p-simulado de $< 2.2e-16$, a PLR teve um valor de p-simulado de $< 2.2e-16$, a NLR teve um valor de p-simulado de $< 2.2e-16$, e a NPR teve um valor de p-simulado de $< 2.2e-16$.

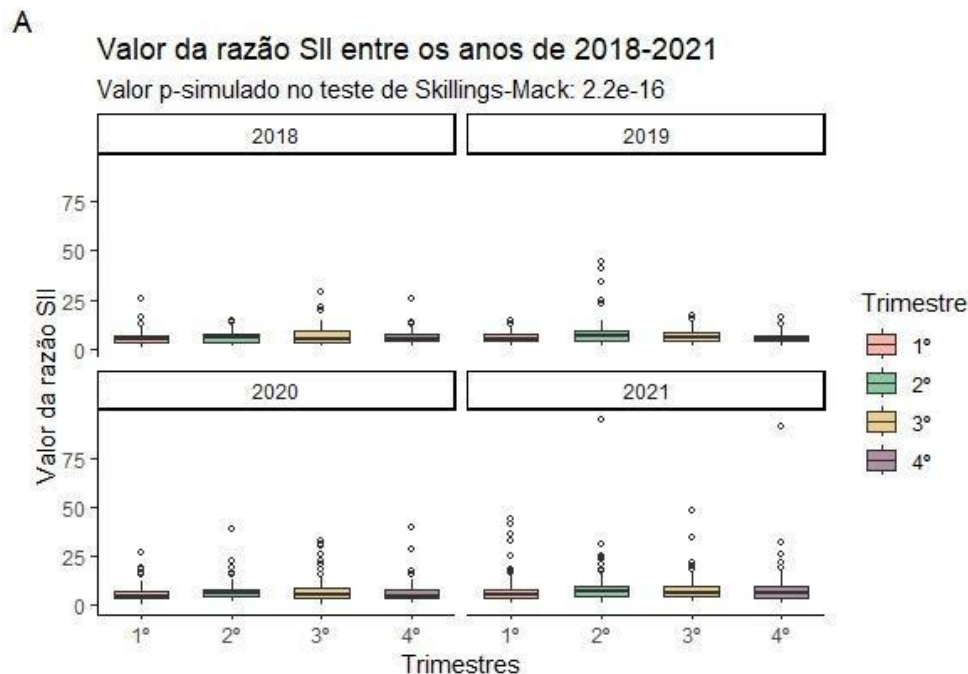


Gráfico A: Boxplot dos valores do índice de inflamação imune sistêmico (SII)

Fonte: Os autores, 2023.

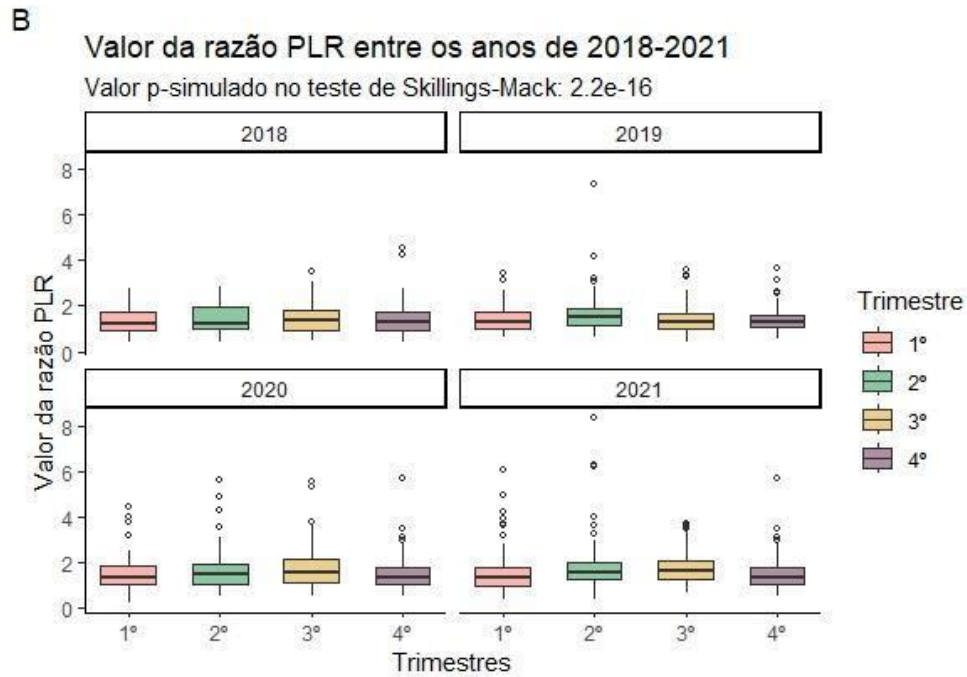


Gráfico B: Boxplot dos valores da razão plaquetas/linfócitos (PLR)
 Fonte: Os autores, 2023.

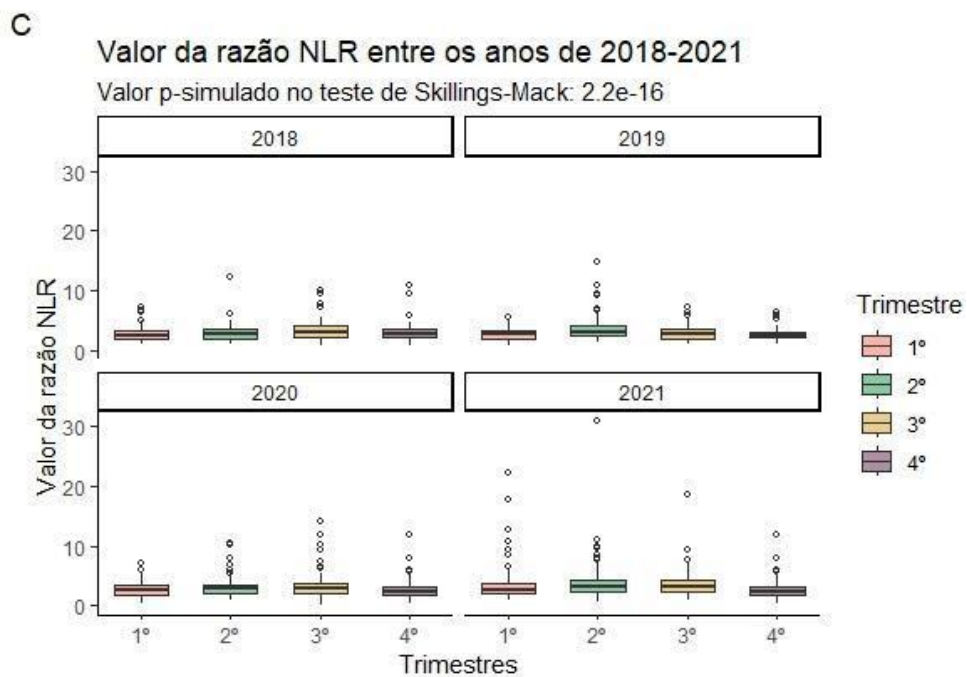


Gráfico C: Boxplot dos valores da razão neutrófilos/linfócitos (NLR)
 Fonte: Os autores, 2023.

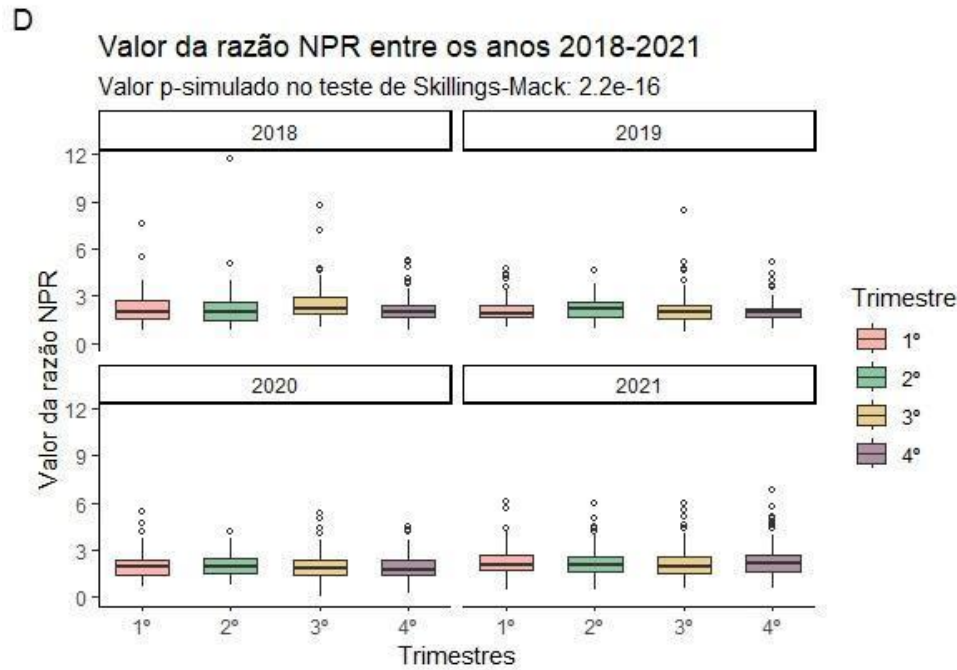


Gráfico D: Boxplot dos valores da razão neutrófilos/plaquetas (NPR)

Fonte: Os autores, 2023.

Tabela 3: Medianas e intervalos interquartis trimestrais do índice de inflamação imune sistêmico (SII), e das razões plaquetas/linfócitos (PLR), neutrófilos/linfócitos (NLR) e neutrófilos/plaquetas (NPR), nos anos de 2018 - 2021)

Ano	Trimestre	SII	PLR	NLR	NPR
2018	1º	5,20 (3,52 - 6,71)	1,24 (0,91 - 1,75)	2,32 (2,00 - 3,21)	2,01 (1,52 - 2,67)
	2º	5,87 (3,54 - 7,20)	1,25 (0,98 - 1,93)	2,69 (1,97 - 3,60)	2,02 (1,48 - 2,59)
	3º	5,15 (3,25 - 8,93)	1,34 (0,92 - 1,80)	2,95 (2,26 - 4,00)	2,19 (1,86 - 2,92)
	4º	5,18 (4,0 - 7,31)	1,28 (0,91 - 1,73)	2,59 (2,13 - 3,59)	2,02 (1,71 - 2,42)
2019	1º	5,06 (3,70 - 7,15)	1,27 (0,97 - 1,74)	2,68 (1,90 - 3,31)	1,90 (1,63 - 2,39)
	2º	6,28 (4,20 - 9,56)	1,48 (1,15 - 1,91)	3,14 (2,35 - 4,05)	2,17 (1,70 - 2,64)
	3º	5,52 (3,77 - 8,30)	1,29 (0,97 - 1,67)	2,71 (2,00 - 3,53)	2,00 (1,57 - 2,44)
	4º	5,02 (3,95 - 6,95)	1,33 (1,10 - 1,58)	2,40 (2,17 - 3,14)	1,97 (1,64 - 2,23)
2020	1º	4,86 (3,46 - 7,18)	1,33 (1,00 - 1,85)	2,54 (1,87 - 3,43)	1,92 (1,38 - 2,32)
	2º	6,17 (4,28 - 8,20)	1,48 (1,04 - 1,89)	2,80 (2,14 - 3,47)	1,96 (1,53 - 2,48)
	3º	5,62 (3,98 - 8,69)	1,54 (1,09 - 1,80)	2,75 (2,12 - 3,68)	1,78 (1,37 - 2,32)
	4º	4,78 (3,37 - 7,52)	1,31 (1,01 - 1,80)	2,33 (1,74 - 3,20)	1,72 (1,38 - 2,39)
2021	1º	5,62 (3,61 - 8,20)	1,34 (0,99 - 1,79)	2,67 (2,05 - 3,68)	2,04 (1,67 - 2,69)
	2º	6,87 (4,51 - 9,60)	1,56 (1,22 - 2,01)	3,09 (2,35 - 4,26)	2,07 (1,61 - 2,56)
	3º	6,30 (4,29 - 9,32)	1,63 (1,24 - 2,11)	3,09 (2,22 - 4,30)	1,94 (1,46 - 2,54)
	4º	6,16 (3,83 - 9,53)	1,31 (1,00 - 1,79)	2,33 (1,75 - 3,20)	2,11 (1,66 - 2,72)

Fonte: Os autores, 2023.

O teste post-hoc de Nemenyi foi usado para a realização de múltiplas comparações entre todos os trimestres 2018 - 2021, totalizando 120 comparações para cada uma das 4 razões. A Tabela 4 apresenta as comparações que apresentaram diferença significativa. Entre as comparações realizadas para o SII, o teste post-hoc não identificou nenhuma comparação com diferença significativa. Nas múltiplas comparações da PLR, houve duas comparações com diferença significativa (Tabela 4), entre o 3º trimestre de 2021 e o 4º trimestre de 2018, e o 1º trimestre de 2019. O valor da mediana do 3º trimestre de 2021 corresponde ao maior valor encontrado entre todos os trimestres dos 4 anos para a PLR.

A NLR foi a razão com o maior número de comparações com diferença significativa, foram 6 no total (Tabela 4), entretanto, apenas 2 delas foram em comparação ao período pré-pandemia (4º trimestre de 2020 versus 2º trimestre de 2019, e 4º trimestre de 2021 versus 2º trimestre de 2019), nas quais o valor da mediana pré-pandemia foi maior. As demais comparações com diferença significativa foram em relação ao 2º e 3º trimestres de 2021, que juntamente com o 2º trimestre de 2019, foram os trimestres com os maiores valores de mediana dessa razão no período comparado.

Tabela 4: Comparações que obtiveram diferença significativa na análise post-hoc pelo teste de Nemenyi

Razão	Trimestre	Valor de p-simulado
NPR	3º/2020 x 3º/2018	0,0065 **
NPR	4º/2020 x 3º/2018	0,0037 **
NPR	4º/2020 x 2º/2019	0,0413 *
NLR	4º/2020 x 2º/2019	0,01417 *
NLR	4º/2021 x 2º/2019	0,01417 *
NLR	2º/2021 x 4º/2020	0,00059 ***
NLR	3º/2021 x 4º/2020	0,00961 **
NLR	4º/2021 x 2º/2021	0,00059 ***
NLR	4º/2021 x 3º/2021	0,00961 **
PLR	3º/2021 x 4º/2018	0,0351 *
PLR	3º/2021 x 1º/2019	0,0307 *

Legenda: * < 0,1, ** < 0.01, *** 0.001.

Fonte: Os autores, 2023.

Para a NPR houve 3 comparações com diferenças significativas (Tabela 4), as 3 foram em relação ao ano de 2020 e o período pré-pandemia, onde os valores pré-pandêmicos das medianas foi maior.

4. DISCUSSÃO

Enquanto componentes do hemograma como neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas podem descrever o processo inflamatório, as razões derivadas desses componentes podem prever o curso e o desfecho de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2, devido a sua interação complexa com processos imunes (HARYATI, WICAKSONO, SYAHADATINA, 2023). As pesquisas demonstraram de forma consistente que a neutrofilia e a linfocitopenia são características dos casos severos da COVID-19, o exame de citometria de fluxo de pacientes infectados e internados na UTI, mostrou uma redução significativa na contagem absoluta de células T, assim como, em células CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ e CD16/56+. Além disso, uma ligeira diminuição na contagem de plaquetas está presente naqueles pacientes que desenvolvem alterações na coagulabilidade, indicando um mau prognóstico (AL-SAAD, ABDULNABI, 2021).

O SII é um índice calculado entre esses 3 componentes hematológicos, neutrófilos, plaquetas e linfócitos, nesta pesquisa, apesar de a primeira análise, o teste SM, apontar diferença significativa para o SII entre os trimestres de 2018-2021, não houve diferença significativa na comparação de nenhum dos trimestres na análise post-hoc, o que pode ser atribuído ao fato de se tratarem de análises diferentes e por consequência, com sensibilidades diferentes.

Mangoni e Zinelli (2021), em uma revisão sistemática e metanálise sobre o SII, a severidade, e a mortalidade em pacientes com COVID-19, identificaram que altos valores do SII na admissão são significativamente associados a manifestações clínicas severas e risco de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Nesse sentido, diversas pesquisas buscaram por valores que funcionem como ponto de corte para auxiliar na identificação de pacientes de risco.

Velazquez *et al.* (2021), definiram um ponto de corte do SII, o valor foi de 12,26 (sensibilidade: 0,55, e especificidade: 0,64), este valor de acordo com a pesquisa tem uma capacidade independente de predição da mortalidade. Outra pesquisa com o mesmo objetivo foi realizada por López-Escobar *et al.* (2021), estes pesquisadores encontraram um valor de ponto de corte de 13,87 (sensibilidade: 0,57, e especificidade: 0,71), valor próximo ao encontrado na pesquisa mencionada anteriormente. Nesta pesquisa, as medianas dos valores trimestrais de SII, variaram de 4,78 - 6,87, que considerando os estudos de Velazquez *et al.* (2021) e López-Escobar *et al.* (2021), são bastante inferiores aos valores estimados como ponto de corte para a predição independente de mortalidade.

Entre as comparações feitas para a PLR, houve apenas duas com diferença significativa, entre o 3º trimestre de 2021 e o 4º trimestre de 2018 (valor de p-simulado: 0.0351), e entre o 3º trimestre de 2021 e o 1º trimestre de 2019 (valor de p-simulado: 0.0307). O 3º trimestre de 2021 corresponde ao trimestre com a maior mediana registrada. A ocorrência de apenas duas diferenças significativas entre todas as comparações indica que não houve um aumento consistente na PLR durante os dois primeiros anos da pandemia de Sars-COV-2.

Algumas pesquisas foram realizadas buscando um ponto de corte que ajudasse na utilização da PLR, Asaduzzaman *et al.* (2022) determinaram o valor de 2,32 (sensibilidade: 0,67 e especificidade: 0,49) como um ponto de corte capaz de prever a admissão na UTI. López-Escobar *et al.* (2021) determinaram um ponto de corte dessa razão como preditor independente de mortalidade, o valor definido foi de 2,98 (sensibilidade: 0,65 e especificidade: 0,72), outra pesquisa, a de Velazquez *et al.* (2021), realizou a mesma análise e determinou um valor de ponto de corte semelhante, o valor determinado foi de 2,50 (sensibilidade: 0,47 e especificidade: 0,66). Observamos que os valores de mediana encontrados nesta pesquisa (Tabela 3) para a PLR, são bastante inferiores aos valores sugeridos como ponto de corte por essas três pesquisas citadas anteriormente.

Seyit *et al.* (2020) realizaram um follow-up com pacientes infectados por COVID-19, e observaram que as razões NLR e PLR foram significativamente maiores nos pacientes infectados comparados aos não infectados, não havendo diferença na contagem de neutrófilos, e que, durante o follow-up houve uma diminuição da razão PLR, indicando que houve uma diminuição maior no número de plaquetas do que no de linfócitos, o que, de acordo com os pesquisadores, indicou que a trombocitopenia deve ser monitorada com a devida importância em pacientes infectados.

Entre os pacientes em estágio final da doença renal, Turkmen *et al.* (2013) observaram que a PLR e outros marcadores de inflamação como o NLR, IL-6 e o TNF- α estavam significativamente aumentados em pacientes em diálise peritoneal quando comparados com pacientes em hemodiálise. Além disso, a pesquisa encontrou dois outros achados importantes, o primeiro se refere ao fato de que os pacientes em estágio final da doença renal com valores de PLR aumentados têm níveis altos de inflamação, e o segundo, identificou que a PLR foi superior a NLR em termos de inflamação em pacientes em estágio final da doença renal.

Nesta pesquisa, na análise post-hoc da NLR, houve 4 comparações com diferenças significativas, nenhuma foi em relação ao período pré-pandemia. As comparações significativas foram o 2º trimestre de 2021 versus o 4º trimestre de 2020 (valor de p-simulado: 0.00059), o 3º trimestre de 2021 versus o 4º trimestre de 2020 (valor de p-simulado: 0.00961), o 4º trimestre de 2021 versus o 2º trimestre de 2021 (valor de p-simulado: 0.00059), e o 4º trimestre de 2021 versus o 3º trimestre de 2021 (valor de p-simulado: 0,00961), em que os 2º e o 3º trimestre de 2021, apresentaram os maiores valores de mediana. Nos achados da razão PLR, o 3º trimestre de 2021 também apresentou a maior mediana entre os trimestres pesquisados, desse modo, relacionando com os achados de Turkmen *et al.* (2013), o 3º trimestre de 2021 pode ser considerado o trimestre com o maior nível de inflamação entre os estudados nesta pesquisa.

Em consulta ao boletim oficial da COVID-19 do município de Ponta Grossa - PR (PREFEITURA DE PONTA GROSSA, 2023), cidade em que se localiza a Instituição na qual a pesquisa foi realizada, pode-se observar que o 3º trimestre de 2021 não corresponde ao período com o maior número de casos de COVID-19 novos por mês, e também não corresponde ao período com maior número de óbitos por COVID-19 por mês. Esse trimestre também não corresponde ao trimestre com o maior número de infecções da amostra, que foi o 1º trimestre de 2021, no 3º trimestre de 2021, houve apenas uma infecção pela COVID-19. Desta maneira, outros fatores devem ter influenciado tais níveis inflamatórios aumentados, todavia, análises mais profundas sobre o perfil dos pacientes são necessárias para uma compreensão mais clara.

A PLR e a NLR também têm importância como marcadores de mortalidade em pacientes no estágio final da doença renal, tanto naqueles em hemodiálise como em diálise peritoneal. Foi demonstrada uma relação entre altos valores de ambas as razões com a mortalidade total e a mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes com doença renal (VALGA *et al.*, 2019). A NLR também foi avaliada como um preditor independente de mortalidade em pacientes infectados com COVID-19, Velazquez *et al.* (2021) determinaram esse valor como 4,93 (sensibilidade: 0.68 e especificidade: 0.58). Os pesquisadores López-Escobar *et al.* (2021) realizaram uma análise com o mesmo objetivo, encontrando um ponto de corte com valor superior, 6,63 (sensibilidade: 0,62 e especificidade: 0,74). Um valor ainda maior foi encontrado por Asaduzzaman *et al.* (2022), que determinaram o valor de 7,29 (sensibilidade: 0,74 e especificidade: 0,58) como ponto de corte para a previsão da necessidade de UTI por pacientes infectados pela COVID-19.

Observamos que esses 3 pontos de corte propostos como preditores de mortalidade e de internação na UTI por pacientes infectados por COVID-19, são superiores aos valores de mediana trimestrais para a razão NLR encontrados como resultados dessa pesquisa (Tabela 3), que variaram de 2,32 - 3,09.

Na análise post-hoc da NPR houve 3 comparações com diferença significativa, no 3º trimestre de 2020 versus o 3º trimestre de 2018 (valor de p-simulado: 0,0065), no 4º trimestre de 2020 versus o 3º trimestre de 2018 (valor de p-simulado: 0,0037), e no 4º trimestre de 2020 versus o 2º trimestre de 2019 (valor de p-simulado: 0,0413), sendo que, nessas 3 comparações os maiores valores de mediana estiveram no período pré-pandemia. Assim como para as demais razões, também buscou-se uma determinação de valores de ponto de corte para a NPR, Asaduzzaman *et al.* (2022) encontraram o valor de 3,69 (sensibilidade: 0,72 e especificidade: 0,56) como ponto de corte capaz de prever a necessidade de internação na UTI, e de acordo com a pesquisa de Velazquez *et al.* (2021), a NPR é a razão derivada do hemograma mais útil para prever a admissão na UTI.

Velazquez *et al.* (2021) e López-Escobar *et al.* (2021) identificaram valores da NPR que fossem preditores independentes de mortalidade, os pontos de corte foram respectivamente, 2,44 (sensibilidade: 0,68 e especificidade: 0,58) e 2,98 (sensibilidade: 0,65 e especificidade: 0,72). Esses valores de ponto de corte da NPR, são superiores aos valores encontrados para as medianas dos trimestres nesta pesquisa, medianas que variam de 1,72 - 2,19.

A análise das razões derivadas do hemograma pode oferecer mais informações do que uma avaliação levando em consideração apenas os parâmetros laboratoriais isoladamente, e tais razões como a NLR, NPR, SII e PLR podem ser usadas em combinação como indicadores do estado inflamatório e imunológico. Além disso, como a evolução da resposta imune à infecção do SARS-CoV-2 é dinâmica, o uso de parâmetros capazes de responder em uma velocidade oportuna pode ser bastante útil (VELAZQUEZ *et al.* 2021).

No entanto, Levy *et al.* (2023) realizaram uma pesquisa para avaliar a relação das razões NLR e NPR com a fragilidade, a idade dos pacientes e a severidade da COVID-19, e sugeriram que ambas as razões parecem ser mais afetadas pela idade e condição frágil do paciente do que pela severidade da infecção do SARS-CoV-2, de modo que, o emprego das razões deve ser feito com cautela e com estratificação de idade, fragilidade e comorbidades.

Esta pesquisa possui algumas limitações, como a falta de informação sobre a origem da doença renal de alguns pacientes, assim como, a ocorrência de dados faltantes, que apesar de inevitáveis, não oferecem as melhores condições de análise. Além disso, não houve uma estratificação de idade ou de maior tempo em TRS, o que poderia proporcionar uma base para interpretações mais profundas sobre essas 4 razões derivadas do hemograma, que foram analisadas nos pacientes em hemodiálise no período pré e durante a pandemia. Também não foi realizada uma análise comparando o valor das razões entre os pacientes que foram infectados e os não infectados, de modo que, novas pesquisas nesse sentido podem agregar novos resultados importantes.

5. CONCLUSÃO

Essa pesquisa trouxe novos dados para a compreensão do período de pandemia do vírus SARS-CoV-2. Analisando retrospectivamente as razões SII, NPR, NLR e PLR, observamos algumas diferenças significativas pontualmente, o que nos permite concluir que não houve um aumento geral do valor dessas 4 razões, durante a pandemia nos anos de 2020 e 2021, entre os pacientes com doença renal em estágio final em hemodiálise.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Santa Casa de Ponta Grossa, pela oportunidade de realizar este trabalho, e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pela concessão de bolsas às alunas Bianca Drewnowski e Mariana Schechtel Koch.

REFERÊNCIAS

AL-SAAD, E. A. K. D.; ABDULNABI, M, A. Hematological changes associated with COVID-19 infection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 1, p. 01-12, 2021.

ASADUZZAMAN, M. *et al.* Role of hemogram-derived ratios in predicting intensive care unit admission in COVID-19 patients: a multicenter study. **IJID Regions**, v.3, p. 234-241, 2022.

CATABAY, C. *et al.* Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. **American Journal of Nephrology**, v. 46, n. 5, p. 408-416, 2017.

DERRICK, B.; WHITE, P.; TOHER, D. Parametric and Non-Parametric Tests for the Comparison of Two Samples Which Both Include Paired and Unpaired Observations. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v. 18, n. 1, p. 01-23, 2020. Disponível em: <http://jmasm.com/index.php/jmasm/article/view/1040>.

ELM, V. E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9596, p. 1453-1457, 2007.

HARYATI, H.; WICAKSONO, B.; SYAHADATINA, M. Complete blood count derived inflammation indexes predict outcome in COVID-19 patients: a study in Indonesia. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 17, n. 3., p. 319-326, 2023.

HU, B. *et al.* Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. **Biology of Human Tumors**, v. 20, n. 23, p. 6212-6222, 2014.

LEVY, Y. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 01-07, 2023.

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

MANGONI, A. A.; ZINELLU, A. Systemic inflammation index, disease severity, and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 01-16, 2023.

MAYNE, K. J. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: associations with mortality in a haemodialysis cohort. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 3, p. 512-520, 2023.

MOISA, E. *et al.* Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. **Biomedicines**, v. 9, n. 11, p. 01-19.

PREFEITURA DE PONTA GROSSA. Fundação Municipal de Saúde: **Boletim COVID-19 Oficial**. Disponível em: <https://fms.pontagrossa.pr.gov.br/boletim-covid/>. Acesso em: 02 out. 2023.

SEYIT, M. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 40, p.110-114, 2021.

SKILLINGS, J. H.; MACK, G. A. On the Use of a Friedman-Type Statistic in Balanced and Unbalanced Block Designs. **Technometrics**, v. 23, n. 2, p. 171-177, 1981.

TURKMEN, K. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. **Hemodialysis International**, v. 17, n. 3, p. 391-396, 2013.

VALENCIA, C. V. *et al.* Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. **Revista de la Sociedad Española de Nefrología**, v. 37, n. 5, p. 539-561, 2017.

VALGA, F. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. **Revista de la Sociedad Española de Nefrología**, v. 39, n. 3, p. 243-249, 2019.

VELAZQUEZ, S. *et al.* Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. **Emergency Medicine**, v.21, n. 89, p. 01-09, 2021.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Bianca Drewnowski: Concepção da pesquisa, coleta dos dados, organização, análise estatística e elaboração do manuscrito.

Mariana Schechtel Koch: Elaboração e revisão do manuscrito.

José Carlos Rebuglio Velloso: Concepção da pesquisa e revisão do manuscrito.