

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Gabriel Henrique Schmidt Mattos¹, Vitória de Oliveira Viland²

Maicon Machado Sulzbacher³, Vítor Antunes de Oliveira⁴

Matias Nunes Frizzo⁵

Destaques: (1) Diminuição da relação entre linfócito e leucócitos totais indica mortalidade na COVID-19. (2) Elevações de proteína C reativa e relação plaqueta linfócito indicam mortalidade na COVID-19. (3) Avaliação de biomarcadores inflamatórios predizem a gravidade da COVID-19.

PRE-PROOF

(as accepted)

Esta é uma versão preliminar e não editada de um manuscrito que foi aceito para publicação na Revista Contexto & Saúde. Como um serviço aos nossos leitores, estamos disponibilizando esta versão inicial do manuscrito, conforme aceita. O artigo ainda passará por revisão, formatação e aprovação pelos autores antes de ser publicado em sua forma final.

<http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2025.50.13831>

Como citar:

Mattos GHS, Viland V de O, Sulzbacher MM, de Oliveira VA, Frizzo MN. Avaliação de parâmetros imuno-inflamatórios como biomarcadores preditivos em pacientes críticos com covid-19. Rev. Contexto & Saúde. 2025;25(50):e13831

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/1224328337029521>

² Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/2964157872094477>

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-9375-0745>

⁴ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-5436-6548>

⁵ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Ijuí/RS, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-5578-4656>

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

RESUMO:

O vírus SARS-CoV-2, agente etiológico da *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), infecta as células dos hospedeiros e inicia seu processo de replicação viral. Após o período de incubação viral, a doença pode desenvolver sintomas, que se manifestar desde sintomas gripais a formas graves (como a insuficiência respiratória), apresentando risco de vida. A resposta inflamatória exacerbada na COVID-19 é associada a alterações leucocitárias (contagem global e diferencial), plaquetárias, e proteína C reativa (PCR), que quando avaliadas de forma isoladas possuem menor capacidade indicativa do quadro clínico. No entanto as relações no hemograma como a Relação entre Linfócito e leucócitos Totais (RL/WBC) e Relação Plaqueta Linfócitos (RPL) podem inferir de forma assertiva o estado clínico imuno-inflamatório. O objetivo deste estudo foi avaliar se os parâmetros leucocitários podem ser utilizados como biomarcadores de prognóstico e desfecho em pacientes COVID-19 críticos. Participaram deste estudo 236 pacientes internados em UTI - COVID-19, de um hospital de médio porte e alta complexidade localizado no Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados foram a PCR, RL/WBC e RPL, que foram coletados na admissão e desfecho dos pacientes. Os dados foram expressos em média e desvio padrão, e analisados a partir do teste T de Student, considerado nível de significância de 5%. Identificamos a aplicabilidade dos biomarcadores PCR, RL/WBC e RPL como biomarcadores preditivos em pacientes críticos de COVID-19. Tanto as concentrações séricas de PCR, RL/WBC e RPL podem ser preditivos do desfecho, assim como indicam prognóstico de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: Leucócitos; SARS-CoV-2; Biomarcadores; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi identificada na China no início de dezembro de 2019. Essa infecção apresenta sintomas leves e graves, podendo levar à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) a qual tem maior prevalência nas internações de UTIs COVID. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo pertencente à família *Coronaviridae* e ao subgênero BetaCoV, o mesmo subgênero dos vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV) e

AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

da Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus (MERS-CoV), que promoveram infecções potencialmente fatais nos últimos 20 anos¹⁻².

A nível mundial, já foram confirmados mais de 434 milhões de casos de COVID-19 e mais de 5,9 milhões de mortes pela doença. O Brasil ocupa o terceiro lugar em relação a casos confirmados e segundo lugar em maior número de mortes. Já no Rio Grande do Sul, foram identificados mais de 2,2 milhões de casos confirmados e um total de 38.988 mortes. No mês de abril e maio de 2022, houve uma queda no número de casos conhecidos como também uma redução de aproximadamente 49% no número de mortes por COVID-19, sendo uma média de 3 mortes registradas em 24 horas. No município de Ijuí desde o início da pandemia, foram confirmados mais de 8.700 casos e um total de 165 mortes. Dados coletados em maio de 2022³.

O SARS-CoV-2 infecta as células humanas através de uma ligação da glicoproteína *spike* (proteína S) ao receptor da segunda enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) por endocitose, sendo este processo de ligação uma etapa fundamental na infecção para o desenvolvimento da *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). Ao entrar na célula o material genético do vírus é identificado por células imunológicas que respondem com a síntese e liberação de citocinas, que são responsáveis pela ativação inflamatória⁴. A infecção viral pode ser assintomática, mas também pode manifestar sintomas e desenvolver formas mais graves da doença. São mais comumente observados quadros de tosse, febre e dispneia, geralmente entre o segundo ao décimo quarto dia de exposição ao patógeno, que além de afetar o sistema respiratório, pode atingir diversos outros órgãos do sistema, entre eles, o cardiovascular⁵. Casos mais graves são acompanhados por dispneia, pneumonia e um quadro hiper inflamatório denominado de tempestade de citocinas, o qual está associado à maior morbidade e mortalidade⁶.

A “tempestade de citocinas” inflamatórias em resposta ao desafio infeccioso do SARS-CoV-2 pelos leucócitos, pode causar uma forma grave da doença, com a hiperativação do sistema imune, sendo desenvolvida com uma maior produção tecidual de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina - 6 (IL-6) e aumento plasmático de proteínas de fase aguda, como a proteína c reativa (PCR)^{7-9,2}. Além do aumento de citocinas e proteínas inflamatórias, o SARS-CoV-2 tem impacto na circulação pulmonar e sistêmica, promovendo um estado de

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

ativação plaquetária, seguido da sua agregação e desenvolvimento de um estado pró-trombótico¹⁰.

A resposta inflamatória exacerbada nos pacientes críticos com COVID-19 está associada com alterações leucocitárias, como leucocitose e leucopenia (contagem global), ou ainda neutropenia, neutrofilia, linfopenia (contagem diferencial), juntamente com disfunções plaquetárias. Quando estas são avaliadas de formas isoladas podem ter menor capacidade indicativa do quadro clínico, mas quando avaliadas em relações celulares como a Relação Linfócito Leucócitos Totais (RL/WBC) e Relação Plaqueta Linfócitos (RPL) podem inferir de forma mais assertiva sobre o estado clínico e sua evolução¹¹.

Neste sentido, há uma necessidade de desenvolvimento de novos biomarcadores que possam auxiliar no prognóstico e desfecho de pacientes COVID-19 críticos a fim de auxiliar nas decisões clínicas e resolutividade da doença. Além disso, o uso de biomarcadores imuno-inflamatórios como a PCR, RL/WBC e RPL podem ser uma alternativa confiável e de baixo custo no manejo e na decisão clínica.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar se as concentrações circulantes de a PCR, RL/WBC e RPL podem ser utilizados como biomarcadores de prognóstico e desfecho em pacientes críticos por COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

A pesquisa foi um estudo retrospectivo e analítico, na Unidade de Terapia Intensiva COVID-19 de um hospital de médio porte e alta complexidade localizado no Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. O estudo foi realizado a partir da coleta de dados em prontuários dos pacientes da UTI - COVID-19, analisando os resultados dos biomarcadores laboratoriais (referentes ao 1º e último dia de internação) e o desfecho clínico dos pacientes.

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido a partir do que preconiza a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012), sendo aprovado pela Comissão de avaliação em Pesquisa do Hospital e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ, sob CAAE nº 51639121.5.0000.5350 parecer nº 5.073.813.”

População e Amostra

A coleta de dados foi realizada por conveniência dos pesquisadores e hospital, sendo coletados os dados dos prontuários dos pacientes atendidos na UTI COVID do referido hospital desde 01 janeiro de 2021 até 31 de dezembro de 2021.

Critérios de Inclusão: Foram incluídos no estudo todos os prontuários clínicos da UTI COVID do referido hospital desde 01 de janeiro de 2021 e que continham todos os parâmetros clínicos e laboratoriais completamente preenchidos.

Critérios de exclusão: Foram excluídos do estudo os prontuários clínicos da UTI COVID do hospital que estiveram fora do período determinado para o estudo ou que não estivessem completamente preenchidos acerca parâmetros clínicos e laboratoriais, e ainda de pacientes que possuíam doença autoimune, oncológica, ou hematológica prévia.

Procedimentos

Coleta de Dados

Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados no período de novembro de 2021 até março de 2022, em uma única etapa, sendo a coleta realizada diretamente nos prontuários da UTI. Para garantir a padronização na conduta da coleta de dados foram utilizadas planilhas eletrônicas do Microsoft Excel, elaboradas pelos pesquisadores, para o registro e posterior tabulação.

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Além disso, foram coletados os resultados dos exames laboratoriais de leucograma (a partir do hemograma), proteína C reativa, contagem de plaquetas, tempo de internação e o desfecho clínico dos pacientes.

Parâmetros Laboratoriais

Após a autorização do estudo pelo hospital e a aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa, os dados foram coletados no banco de dados do hospital em questão. Os dados coletados foram plotados em planilha eletrônica Microsoft Excel, sendo colhidas as informações referentes ao sexo do paciente, data de nascimento (idade), evolução e desfecho (alta ou óbito) e os resultados dos exames laboratoriais de leucograma (a partir do hemograma), proteína C reativa, contagem de plaquetas, tempo de internação e o desfecho clínico dos pacientes.

Determinação das Relações celulares hematológicas

Além da coleta dos dados nos prontuários, realizamos o cálculo das relações leucocitárias abaixo:

- Relação Linfócito/Leucócitos Totais:

Utilizamos a razão entre a contagem absoluta de linfócitos e a contagem total de leucócitos.

- Relação Plaqueta/ Linfócito:

Utilizamos a razão entre a contagem de plaquetas e a contagem absoluta de linfócitos.

Análise estatística

Todos os dados foram analisados quanto à normalidade e expressos em medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio-padrão). Os foram testados quanto a normalidade (Teste de Kolmogorov-Smirnov) e utilizado o teste T de Student, sendo considerado um nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

RESULTADOS

Em nosso estudo avaliamos um total de 236 prontuários de pacientes, sendo 140 do sexo masculino (59,32%) e 96 do sexo feminino (40,68%). Em relação a idade média, a população geral do estudo apresentou $58,3 \pm 15,12$ anos, já no sexo masculino a idade média foi de $56,6 \pm 14,64$ anos e no sexo feminino $60,9 \pm 15,54$ anos.

Os pacientes foram avaliados em dois momentos, na admissão na UTI COVID-19 e no desfecho, sendo que estratificamos os pacientes pelo grupo de alta hospitalar e óbito. O grupo alta foi composto por 158 (66,95%) pacientes e com idade média geral de $55,09 \pm 14,7$ anos. Na avaliação do grupo alta por sexo encontramos 95 (60,13%) pacientes do sexo masculino, sendo sua idade média de $54,4 \pm 14,85$ anos e para o sexo feminino, encontramos 63 (39,87%) pacientes com idade média de $56,1 \pm 14,53$ anos.

No grupo com desfecho de óbito encontramos 78 (33,05%) pacientes, com idade média geral de $56,1 \pm 12,5$ anos. Na estratificação por sexo do grupo óbito, encontramos 45 (57,69%) pacientes do sexo masculino, sendo sua idade média de $61,1 \pm 13,22$ anos, já para o sexo feminino obtivemos 33 (42,31%) pacientes com idade média de $69,9 \pm 13,34$ anos.

Quanto à análise das concentrações de PCR no ingresso dos pacientes na UTI COVID-19 os grupos alta e óbito não apresentaram diferenças nas concentrações deste biomarcador inflamatório, sendo ambos os valores elevados, uma vez que as concentrações de proteína c reativas são até 6 mg/dL. Já na análise do desfecho, o grupo alta apresentou valores significativamente menores do que o grupo óbito, conforme ilustramos na figura 1.

AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

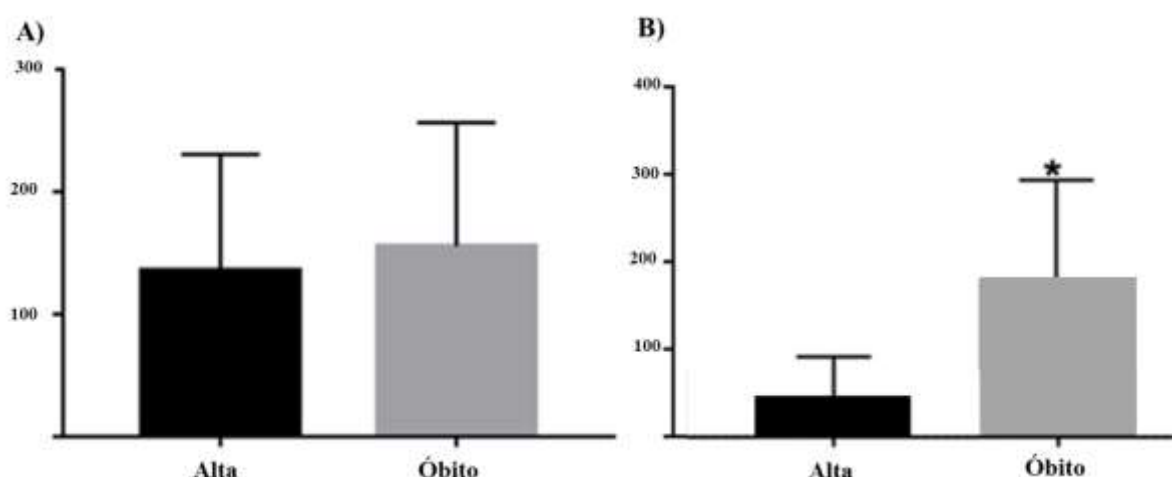


Figura 1. Concentração de proteína C reativa (PCR) na admissão na UTI (A) e no desfecho (B). Análise estatística a partir de Teste T de Student no momento da admissão na UTI e do desfecho (alta ou óbito) (* $P < 0,01$).

Em relação às análises de parâmetros leucocitários, o biomarcador RL/WBC não se mostrou diferente na entrada dos pacientes na UTI COVID-19, enquanto no desfecho esta razão leucocitária apresentou reduções significativas no grupo óbito hospitalar (Figura 2).

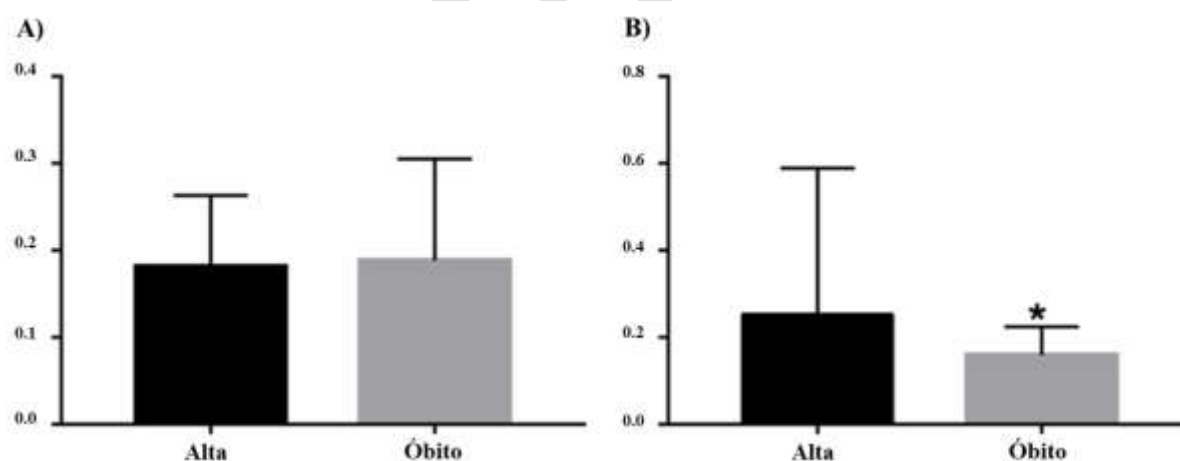


Figura 2. Relação entre linfócito e leucócitos totais (RL/WBC) na admissão na UTI (A) e no desfecho (B). Análise estatística realizada a partir do Teste T de Student (* $P < 0,01$).

Também identificamos que o biomarcador RPL não apresentou resultados com diferenças significativas no ingresso dos pacientes na UTI COVID-19 nos grupos alta e óbito. Já na avaliação no momento do desfecho, podemos observar que ao se recuperar da COVID-19 os pacientes diminuíram a RPL (Figura 3).

AValiação de parâmetros imuno-inflamatórios como biomarcadores Preditivos em pacientes críticos com COVID-19

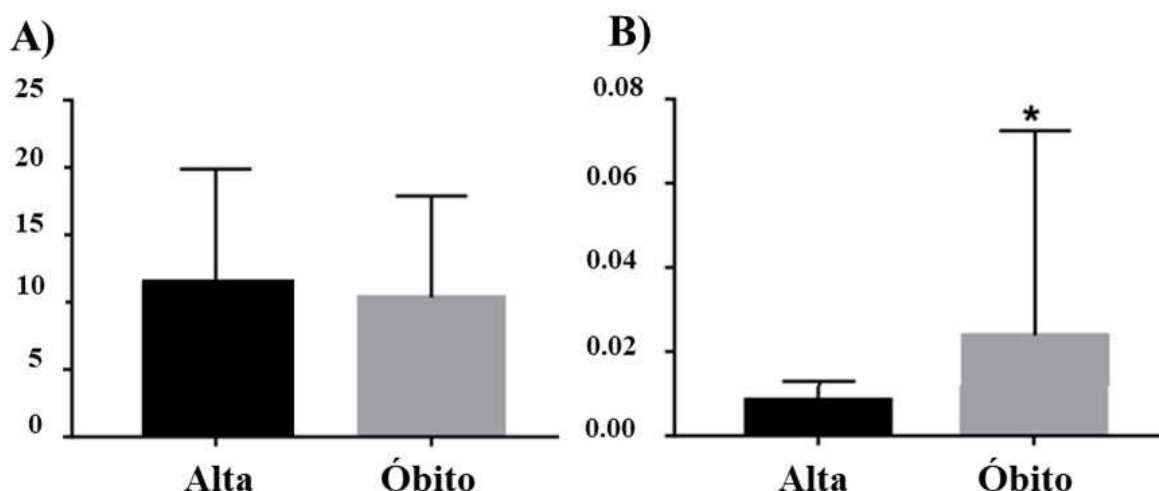


Figura 3. Relação plaqueta linfócito (RPL) na admissão na UTI (A) e no desfecho. Análise estatística realizada a partir do Teste T de Student (* $P < 0,01$).

DISCUSSÃO

Em nossos resultados demonstramos que as concentrações de PCR podem ser utilizadas como um biomarcador de desfecho, sendo que a manutenção de seus níveis elevados é um indicativo de agravamento e pior prognóstico. A PCR atua ativando a via clássica do sistema complemento, que se trata de um importante componente de resposta imune inata do organismo hospedeiro. Neste contexto, a PCR é definida como um biomarcador de inflamação grave e sistêmica de fase aguda, sintetizada pelo fígado em resposta à IL-6, pois está associada a doenças graves como também em infecções virais e bacterianas, sendo um biomarcador de inflamação largamente disponível. Além disso, é importante ressaltarmos que este biomarcador apresenta um baixo custo e está largamente disponível na maior parte dos hospitais, favorecendo o atendimento clínico de pacientes COVID-19 de forma mais rápida.

Segundo estudo anterior¹³, grande parte das internações por COVID-19 são acompanhadas por valores de biomarcadores imunológicos anormais, nas quais as concentrações mais elevadas de PCR indicam maior gravidade da doença. No mesmo sentido, já foi demonstrado que a resposta inflamatória gerada pela infecção do SARS-CoV-2 promove a lesão do sistema cardiovascular e respiratório, o que está relacionado com aumento PCR circulante podendo prever complicações cardiovasculares e óbito¹⁴.

AValiação de Parâmetros Imuno-Inflamatórios como Biomarcadores Preditivos em Pacientes Críticos com COVID-19

O estudo realizado com 298 pacientes internados por COVID-19 apresentou índices elevados de biomarcadores inflamatórios em 84 pacientes, os quais também tiveram um desfecho de óbito¹⁵. Neste estudo, assim como no nosso estudo (Figura 1B), a PCR está associada com a gravidade da doença, sendo associado com demais marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19.

Na análise dos parâmetros hematológicos, observamos que as relações RL/WBC e RPL (Figura 2 e 3 respectivamente), desempenham um papel de biomarcadores preditivos de desfecho fatal. A diminuição da RL/WBC decorre principalmente da linfopenia associada com leucocitose por neutrofilia nos pacientes críticos de COVID-19¹⁷, possibilitando para este biomarcador prever o agravamento clínico e o prognóstico de óbito (Figura 2B).

Durante o período de incubação da COVID-19, que geralmente varia de 1 a 14 dias, e durante a fase inicial da doença, quando apenas sintomas inespecíficos estão presentes, a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico é normal ou ligeiramente reduzida, sendo que sua redução já é indicativa de agravo. Nos pacientes hospitalares, o estudo de Guan et al. (2020), os autores demonstram que a linfopenia é considerada um achado laboratorial cardinal, com importante potencial prognóstico. Durante o curso da doença, a avaliação longitudinal da dinâmica da contagem de linfócitos e dos marcadores inflamatórios, a PCR e os níveis de interleucina-6 (IL-6), podem ajudar a identificar casos com pior prognóstico e indicar a pronta intervenção com o objetivo de melhorar a evolução e atingir a recuperação de uma parcela maior de pacientes¹⁷.

Após o início dos primeiros sintomas, há um aumento nas manifestações clínicas da doença com um desenvolvimento pronunciado de mediadores inflamatórios e citocinas, que tem sido caracterizado como uma “tempestade de citocinas”. A linfopenia (absoluta e relativa) se torna evidente¹⁸. Neste sentido, ressaltamos que a linfopenia é um achado comum em pacientes com a COVID-19 e pode ser explicada como uma resposta imune defeituosa ao vírus, assim como observamos em nosso estudo, com a diminuição na relação RL/WBC, desencadeada principalmente pela diminuição na contagem de linfócitos.

Em pesquisa realizada recentemente (2020)¹⁹, mostrou que o monitoramento da RL/WBC pode ajudar a identificar pacientes que podem precisar de cuidados na UTI, podendo ser considerada um dos indicadores de admissão precoce na UTI, sendo associada a menor

AValiação de PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

resposta imune viral, juntamente com uma maior frequência de coinfeções bacterianas, trombocitopenia e disfunção cardiovascular e renal. Além disso, no Huang et al. (2020) a linfopenia foi mais intensa naqueles pacientes que necessitaram de tratamento intensivo do que no grupo em que o curso da doença foi mais brando.

A diminuição substancial no número total de linfócitos indica que o SARS-CoV-2 poderia afetar as células imunes e inibir, de certa forma, a função imune celular²¹. Nesta linha, já foi demonstrado que pacientes com evolução mais grave apresentam anormalidades laboratoriais mais importantes, como linfopenia e redução da RL/WBC, do que aqueles com doença mais branda¹⁴. Além disso, a infecção pelo coronavírus causa resposta sustentada de citocinas, a tempestade de citocinas, levando a uma alta frequência de doenças imunológicas e mortalidade²².

Os linfócitos e suas subpopulações desempenham um papel importante na manutenção da função do sistema imunológico. Tal como acontece com doenças imunes e outras doenças infecciosas, as infecções por vírus também podem levar à desregulação nos níveis destas subpopulações, assim como mitigar as respostas imunológicas e propiciar o desenvolvimento de coinfeções, as quais se associam-se com um pior prognóstico^{21, 22}.

Os pacientes com COVID-19 críticos e com pior prognóstico tem uma diminuição de linfócitos totais e da RL/WBC²⁰, o que também pode ser observado em nosso estudo, sendo que ainda podemos associar a mensuração de tal parâmetro leucocitário aos pacientes com desfecho de óbito apresentaram menores resultados na RL/WBC (Figura 2B).

A atividade pró-inflamatória das plaquetas é mediada também por sua interação com os demais leucócitos em circulação, seguida pela liberação de citocinas e quimiocinas durante o processo inflamatório²³. A RPL atua como adjuvante para avaliar a extensão da inflamação²⁴, pois a mesma relação no momento do pico plaquetário emergiu como um fator prognóstico independente associado à hospitalização prolongada em um dos estudos, sendo que em investigação científica anterior²⁵, assim como em nosso estudo, a alta RPL pode indicar uma tempestade de citocinas mais pronunciada devido à maior ativação plaquetária, sendo indicativo de pior prognóstico (Figura 3B).

AValiação de PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Considerada como um novo índice de inflamação, a RPL reflete principalmente o nível de inflamação sistêmica. Estudos anteriores confirmaram que a RPL está intimamente relacionada a tumores, diabetes, doença coronariana e doenças do tecido conjuntivo. Além disso, o aumento da RPL está relacionado ao tamanho do tumor, infiltração de linfonodos, metástase e ao prognóstico, podendo ser usada como potencial indicador inflamatório para monitorar doenças infecciosas, como a pneumonia²⁶.

As plaquetas circulam em sua forma inativa, podendo ser ativadas rapidamente no local da lesão vascular, em resposta às citocinas pró-inflamatórias ou fatores infecciosos. A ativação das plaquetas por esse mecanismo, mesmo sem danos vasculares, indica novas funções plaquetárias, como participação nos processos de inflamação e regulação imune. Além disso, os linfócitos são as principais células imunoativas do corpo humano, e sua contagem representa um marcador precoce de estresse fisiológico e inflamação sistêmica. A liberação de fator 4 plaquetário pode promover a formação de linfócitos, e a presença de plaquetas ativadas aumenta a adesão de linfócitos ao endotélio, promovendo, assim, sua migração para locais de inflamação. Neste sentido, a vantagem da utilização da RPL é que este marcador se relaciona à agregação plaquetária e à reação inflamatória, com maior acurácia na previsão de várias inflamações do que a contagem de plaquetas ou linfócitos isoladamente²⁶.

Neste sentido, nossos resultados demonstram que a RPL é um biomarcador capaz de refletir a gravidade da inflamação durante o tratamento, uma vez que as alterações na proporção plaquetária e linfocitária, no sangue periférico, durante o tratamento podem refletir a progressão da doença e o prognóstico dos pacientes com COVID-19. Estes resultados corroboram com o estudo anterior²⁷, que demonstrou que resultados mais elevados da RPL foram proporcionais com a tempestade de citocinas e a permanência no hospital, assim como piores prognósticos.

A avaliação de parâmetros imuno inflamatórios como biomarcadores preditivos em pacientes críticos é vantajosa, uma vez que a RPL, pode ser obtida sem custos, sendo determinada pela relação entre a contagem de plaquetas e a contagem de linfócitos. Justificamos que, além deste reduzido custo, a utilização destes biomarcadores pode auxiliar na assertividade das decisões clínicas, bem como é mais uma ferramenta para predizer agravos. No entanto, podemos considerar que a amostra utilizada pode não ser totalmente representativa

AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

da população geral, limitando a generalização dos resultados, assim como estudos futuros, incluindo ensaios clínicos randomizados, são necessários para confirmar nossas observações e avaliar a eficácia da utilização desses biomarcadores na prática clínica.

CONCLUSÃO

Demonstramos em nosso estudo a aplicabilidade dos biomarcadores PCR, RL/WBC e RPL como biomarcadores preditivos em pacientes críticos de COVID-19. As concentrações séricas de PCR, RL/WBC e RPL podem ser preditivos do desfecho, assim como indicam prognóstico na COVID-19, sendo biomarcadores imuno-inflamatórios com aplicabilidade para a avaliação de pacientes críticos com a mesma doença. Além disso, ressaltamos que estes parâmetros avaliados em nosso estudo não devem ser aplicados isolados, mas sim em associação com todo o quadro clínico e laboratorial, potencializando sua capacidade preditiva.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro, Edmar Geraldo e cols. Impacto da pandemia de COVID-19 nas internações hospitalares por doenças cardiovasculares em um grande centro urbano brasileiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]. 2022, v. 55, suplemento 1 [Acessado em 21 de setembro de 2022], e0264-2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0264-2021>>. Epub 28 de janeiro de 2022. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0264-2021>. Acesso em: 21 set. 2022.
2. Bergamaschi, Gaetano; Andreis, Federica Borrelli de; aronico, Nicola; Lenti, Marco Vincenzo; Barteselli, Chiara; Merli, Stefania; Pellegrino, Ivan; Coppola, Luigi; Cremonte, Elisa Maria; Croce, Gabriele. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. Clinical And Experimental Medicine, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 239-246, 8 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>. Acesso em: 14 abr. 2022.
3. Coronavírus. Secretaria da saúde, 2022. Disponível em: <https://coronavirus.rs.gov.br/inicial>. Acesso em: 07 mai. 2022.
4. Khalid, S. et al. Compreensão atual de um coronavírus emergente usando a abordagem in silico: Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2). Revista Brasileira de Biologia [online]. 2023, v. 83 [Acessado em 8 de novembro de 2022], e247237. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1519-6984.247237>>. Epub 03 de setembro de 2021. ISSN 1678-4375. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.247237>. Acesso em: 08 nov. 2022.

**AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES
PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

5. Silva, Giordana Maronezzi da et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. *Acta Paulista de Enfermagem* [online]. 2021, v. 34, eAPE02321. Disponível em: <<https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR02321>>. Epub 15 Mar 2021. ISSN 1982-0194. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR02321>. Acesso em: 25 jun. 2022.
6. Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, YS, Singh, KP, Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, DK, & Rodriguez-Morales, AJ (2020). Doença de Coronavírus 2019-COVID-19. *Revisões de microbiologia clínica* , 33 (4), e00028-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20> Acesso em: 09 mai. 2022.
7. WONG CHEW, Rosa Maria; MORALES FERNANDEZ, José Antonio. Generalidades, aspectos clínicos e de prevenção sobre COVID-19: México y Latinoamérica. *Univ. Med. , Bogotá* , v. 62, n. 3, pág. 97-114, setembro de 2021 . Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392021000300011&lng=en&nrm=iso. Epub em 30 de junho de 2021. Acesso em: 05 mai. 2022.
8. Barreto, Mauricio Lima et al. O que é urgente e necessário para subsidiar as políticas de enfrentamento da pandemia de COVID-19 no Brasil?. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2020, v. 23 [Acessado 15 Setembro 2022], e200032. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200032>>. Epub 22 Abr 2020. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200032>. Acesso em: 15 set. 2022.
9. Almeida, Lucivalda Viegas de et al. Results and effects of patients who have recovered from COVID-19: identifying the relationship with risk factors and comorbidities. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2022, v. 27, n. 08 [Accessed 8 December 2022], pp. 2963-2972. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.18672021>>. Epub 22 July 2022. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.18672021>. Acesso em: 26 out. 2022.
10. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021 Jul;75(7):e14256. doi: 10.1111/ij17cp.14256. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33887100; PMCID: PMC8250321. Acesso em: 23 out. 2022.
11. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 16;23(4):2171. doi: 10.3390/ijms23042171. PMID: 35216286; PMCID: PMC8878454. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216286/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

**AValiação DE PARâMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES
PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

12. 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: 04 nov. 2022.
13. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2270-2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103. PMID: 33448289; PMCID: PMC7928982. Acesso em: 16 ago. 2022.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Acesso em: 12 out. 2022.
15. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, Zhang B, Yang W. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2174-2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641. PMID: 32445579; PMCID: PMC7314209. Acesso em: 03 nov. 2022.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. Acesso em: 28 nov. 2022.
17. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829. Acesso em: 04 dez. 2022.
18. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327B. Acesso em: 27 nov. 2022.
19. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240. Acesso em: 03 dez. 2022.
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum in *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X. Epub 2020 Jan 30. Acesso em: 16 nov. 2022.
21. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58 (7):1135-1138. doi:10.1515/cclm-2020-0272 [Epub ahead of print]. Acesso em: 02 dez. 2022.

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES
PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

22. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Acesso em: 18 nov. 2022.
23. Behrens K, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors.* 2018;36(3-4):89-103. doi:10.1080/08977194.2018. 1498487. Acesso em: 04 dez. 2022.
24. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-9 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42 Suppl 1:11-18. First published:20 April 2020 <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>. Acesso em: 24 nov. 2022.
25. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. Epub ahead of print. Acesso em: 29 nov. 2022.
26. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25767. doi:10.1002/jmv.25767. Acesso em: 22 nov. 2022.
27. Rayes J, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;4(1):23-35. Published 2019 Oct 17. doi:10. 1002/rth2.12266. Acesso em: 24 nov. 2022.

Submetido em: 26/12/2022

Aceito em: 15/10/2025

Publicado em: 7/11/2025

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS IMUNO-INFLAMATÓRIOS COMO BIOMARCADORES
PREDITIVOS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

Contribuições dos autores	
Gabriel Henrique Schmidt Mattos: Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação do manuscrito original; Redação - revisão e edição. Vitória de Oliveira Viland: Metodologia. Maicon Machado Sulzbacher: Curadoria de dados; Redação do manuscrito original. Vítor Antunes de Oliveira: Metodologia; Redação do manuscrito original. 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. Rua do Comércio, N° 3000 – Bairro Universitário Ijuí/RS, Brasil. CEP 98700-000 matias.frizzo@unijui.edu.br	
Editora: Dra. Mirna Stela Ludwig Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz	

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

