

Impacto de Marcadores Inflamatórios no Prognóstico de Pacientes Oncológicos Internados no Instituto Nacional de Câncer com SARS-CoV-2 na Primeira Onda da Pandemia no Brasil

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4394>

Impact of Inflammatory Markers on the Prognosis of Patients with Cancer Admitted to the National Cancer Institute with SARS-CoV-2 in the First Wave of the Pandemic in Brazil

Impacto de los Marcadores Inflamatorios en el Pronóstico de Pacientes con Cáncer Ingresados en el Instituto Nacional del Cáncer con SARS-CoV-2 en la Primera Ola de la Pandemia en el Brasil

Danielly Aguiar Martins da Silva¹; Carolina Siqueira Dantas²; Ianick Souto Martins³; Rodrigo Otavio Araujo⁴; Ana Carla Pecego da Silva⁵; Ana Cristina Machado Leão⁶; Suzana Sales de Aguiar⁷; Anke Bergmann⁸; Luiz Claudio Santos Thuler⁹

RESUMO

Introdução: O intenso processo inflamatório desencadeado pela covid-19 tem sido apontado por diversos autores. **Objetivo:** Avaliar o impacto de marcadores inflamatórios no prognóstico de pacientes com tumores sólidos internados com SARS-CoV-2/covid-19 na primeira onda da pandemia no Brasil. **Método:** Estudo de coorte com pacientes maiores de 18 anos com câncer, internados em um centro público de referência no tratamento oncológico, com SARS-CoV-2/covid-19, no período de março a setembro de 2020. Os seguintes marcadores inflamatórios foram analisados: razão neutrófilo-linfócito (RNL), derivação da razão neutrófilo-linfócito (dRNL) e razão plaqueta-linfócito (RPL). Foi considerado desfecho deste estudo a ocorrência de óbito durante a internação hospitalar. A associação entre as variáveis independentes e o desfecho foi analisada por meio de regressão logística univariada e múltipla. **Resultados:** Dos 185 pacientes, a maioria apresentava idade < 65 anos (61,1%), *performance status* (PS) ≥ 2 (82,4%) e estavam em tratamento oncológico (80,0%). O câncer de mama foi o tumor mais frequente (26,5%). Para a maior parte dos casos, o tempo de internação foi ≥ 5 dias (59,5%) e ocorreu em unidade de tratamento intensivo (84,3%). Durante a internação, 86 (46,5%) pacientes evoluíram para óbito. Na análise ajustada, apenas a RNL elevada ($\geq 4,44$) esteve associada ao risco de morrer (OR 3,54; IC 95%; 1,68 - 7,46; $p = 0,001$). **Conclusão:** A RNL se mostrou um importante marcador prognóstico, e níveis acima do seu valor mediano estiveram relacionados ao aumento do risco de morte durante a internação hospitalar.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasias; biomarcadores; mortalidade hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: The intense inflammatory process triggered by COVID-19 has been pointed out by several authors. **Objective:** To evaluate the impact of inflammatory markers on the prognosis of patients with solid tumors hospitalized with SARS-CoV-2/COVID-19 in the first wave of the pandemic in Brazil. **Method:** A cohort study of patients >18 years old with cancer, hospitalized at a public cancer treatment reference center, with SARS-CoV-2/COVID-19 from March to September 2020. The following inflammatory markers were analyzed: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), derivation of the neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR). The outcome of this study was death during hospitalization. The association between the independent variables and the outcome was analyzed using univariate and multiple logistic regression. **Results:** Of the 185 patients, most were aged < 65 years (61.1%), had performance status (PS) ≥ 2 (82.4%) and were in cancer treatment (80.0%). Breast cancer was the most frequent tumor (26.5%). For the majority of the cases, the length of hospital stay was ≥ 5 days (59.5%) and occurred in the intensive treatment unit (84.3%). During hospitalization, 86 (46.5%) patients progressed to death. In the adjusted analysis only high NLR (≥ 4.44) was associated with the risk of death (OR 3.54; 95% CI: 1.68 - 7.46; $p = 0.001$). **Conclusion:** NLR proved to be an important prognostic marker, and levels above its median value were related to an increased risk of death during hospitalization.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasms; biomarkers; hospital mortality.

RESUMEN

Introducción: El papel de la inflamación desencadenada por la COVID-19 ha sido señalado por varios autores. **Objetivo:** Evaluar el impacto de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de pacientes con tumores sólidos hospitalizados por SARS-CoV-2/COVID-19 en la primera ola de la pandemia en el Brasil. **Método:** Estudio de cohorte con pacientes >18 años con cáncer, ingresados en un centro público de referencia en el tratamiento del cáncer, con SARS-CoV-2/COVID-19 de marzo a septiembre de 2020. Se evaluaron los siguientes marcadores inflamatorios: relación neutrófilos-linfocitos (RNL), derivación de la relación neutrófilos-linfocitos (dRNL) y relación plaquetas-linfocitos (RPL). Se consideró como desenlace de este estudio la ocurrencia de muerte durante la hospitalización. La asociación entre las variables independientes y el desenlace se analizó mediante regresión logística univariada y múltiple. **Resultados:** De los 185 pacientes hospitalizados, la mayoría tenía una edad < 65 años (61,1%), un *performance status* (PS) ≥ 2 (82,4%) y estaban en tratamiento oncológico (80,0%). El cáncer de mama fue el tumor más frecuente (26,5%). Para la mayoría de los casos, el tiempo de hospitalización fue ≥ 5 días (59,5%) y ocurrió en la unidad de tratamiento intensivo (84,3%). Durante la hospitalización, 86 (46,5%) pacientes terminaron falleciendo. En el análisis ajustado, solo una RNL alta ($\geq 4,44$) se asoció con el riesgo de muerte (OR 3,54; IC 95%; 1,68 - 7,46; $p = 0,001$). **Conclusión:** La RNL demostró ser un importante marcador pronóstico, y los niveles por encima de su valor medio se relacionaron con un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasias; biomarcadores; mortalidad hospitalaria.

^{1,7-9}Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Pesquisa Clínica, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: daniellyaguiarst@gmail.com; saguiar@inca.gov.br; abergmanna@inca.gov.br; lthuler@inca.gov.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0007-7658-0151>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1963-1294>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-2550-6537>

^{2,5}INCA, Setor de Controle de Infecções Hospitalares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: caroldan22@hotmail.com; anacarlapeccego@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-6600-3886>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-1425>

³INCA, Setor de Controle de Infecções Hospitalares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Universidade Federal Fluminense (UFF), Faculdade de Medicina. Niterói (RJ), Brasil. E-mail: ianick@inca.gov.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-3260-2554>

⁴INCA, Coordenação de Pesquisa Clínica, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico. Hospital do Câncer I (HCI), Seção de Cirurgia Abdominal e Pélvica. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: rarajujo@inca.gov.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-2545>

⁹INCA/HCI. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: anacleao@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9555-0328>

Endereço para correspondência: Luiz Claudio Santos Thuler. Rua André Cavalcanti, 37 - sala 8 (anexo) - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20231-050. E-mail: lthuler@inca.gov.br



INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia causada por um tipo de coronavírus recém-identificado foi relatado em Wuhan, província de Hubei, na China. Este foi inicialmente nomeado como novo coronavírus (2019-nCoV) em 12 de janeiro de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Alguns meses depois, após o exponencial aumento de casos em todo o mundo, mais especificamente em 11 de fevereiro de 2020, a síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi designada doença do coronavírus 2019 (covid-19) pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral da OMS¹. Logo a seguir, a doença foi declarada pela OMS emergência de saúde pública de importância internacional em 30 de janeiro de 2020². Do início da pandemia até junho de 2023, foram registrados no mundo mais de 694,6 milhões de casos confirmados de covid-19 e 6,9 milhões de mortes. No Brasil, que ocupou a 5ª posição mundial em número de ocorrências, foram registrados 37,8 milhões de casos e 705,37 mil mortes pela doença³. Um estudo⁴ que analisou os dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), que registra os casos hospitalizados no Brasil por infecções respiratórias agudas graves (SARI), apontou que, por ocasião da primeira onda da doença no país (de 25 de fevereiro de 2020 a 5 de novembro de 2020), foram registrados 325.857 casos, com 113.432 óbitos, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 34,81%.

Pacientes com câncer têm maior probabilidade de apresentar complicações e evoluir para o óbito quando acometidos pela covid-19. Um estudo pioneiro realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil⁵, envolvendo 181 pacientes com câncer acometidos pela covid-19 nos primeiros meses da pandemia, apontou que 60 (33,1%) pacientes morreram em razão de complicações da covid-19. A letalidade foi significativamente maior em pacientes com idade acima de 75 anos ($p = 0,002$), câncer metastático ($p < 0,001$), dois ou mais locais de metástases ($p < 0,001$), metástases em pulmão ($p < 0,001$) ou ossos ($p = 0,001$), tratamento não curativo ou tratamento de suporte ($p < 0,001$), níveis elevados de proteína C reativa ($p = 0,002$), internação em função da covid-19 ($p = 0,009$) e uso de antibióticos ($p = 0,02$). Nesse estudo, após análise multivariada, os casos com admissão em virtude de sintomas de covid-19 ($p = 0,027$) e com dois ou mais locais de metástase ($p < 0,001$) apresentaram maior risco de morrer por covid-19. Uma revisão sistemática com metanálise⁶ que incluiu 81 estudos, envolvendo 61.532 pacientes com câncer, mostrou que entre 4% e 61% morreram de complicações da covid-19. Pacientes com câncer e infecção por SARS-

-CoV-2 apresentaram maior risco de morte do que pacientes sem câncer. Além disso, quando comparados aos controles, pacientes mais jovens com câncer de pulmão e câncer hematológico apresentaram pior prognóstico⁶.

Recentemente, biomarcadores inflamatórios hematológicos como a razão neutrófilos-linfócitos (RNL), a derivação da razão neutrófilos-linfócitos (dRNL) e a razão plaquetas-linfócitos (RPL) têm sido associados ao prognóstico em pacientes com doenças oncológicas, cardiovasculares e infecciosas⁷. Na covid-19, esses marcadores podem ser uma ferramenta útil para a determinação de riscos e para a utilização ideal de recursos limitados de saúde. Diversos autores têm apontado para a importância da RNL como uma potencial ferramenta de prognóstico na covid-19. No entanto, não há consenso sobre a sua associação com a gravidade da doença e com o risco de morte⁸. Diversos estudos brasileiros têm analisado a importância desses marcadores como preditores de gravidade ou óbito em pacientes com covid-19⁹⁻¹⁵. Entretanto, até o presente momento, nenhum estudo nacional avaliou sua utilidade em pacientes com câncer.

Este estudo tem como objetivo principal avaliar o impacto de marcadores inflamatórios no prognóstico de pacientes com tumores sólidos internados com SARS-CoV-2/covid-19 na primeira onda da pandemia no Brasil.

MÉTODO

Estudo de coorte retrospectiva com pacientes oncológicos maiores de 18 anos, internados nas unidades do INCA, no período de março a setembro de 2020, com infecção por SARS-CoV-2/covid-19.

Os participantes incluídos no estudo atenderam aos seguintes critérios: pacientes que apresentaram um resultado positivo para SARS-CoV-2 no ensaio de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) em material colhido por *swab* nasal ou orofaríngeo; internação hospitalar entre 1º de março de 2020 e 30 de setembro de 2020. Foram excluídos do estudo pacientes com câncer hematológico e sem resultado disponível de hemograma completo. As amostras foram coletadas à admissão hospitalar nos pacientes com sintomas de covid-19 ou imediatamente após a suspeita clínica nos pacientes internados por motivos não relacionados à covid-19.

As informações foram obtidas a partir dos prontuários eletrônico e físico dos pacientes. As características sociodemográficas e de hábitos de vida utilizadas foram: sexo, raça/cor da pele, idade (categorizado em: < 65 anos ou ≥ 65 anos), estado civil (categorizado em: com ou sem companheiro(a)), escolaridade (categorizado em: < 8 anos ou ≥ 8 anos), consumo de álcool e de tabaco (situação atual

e ocorrência preponderante ao longo da vida). Entre os fatores clínicos potencialmente associados ao óbito, foram colhidos: presença de metástase, índice de massa corpórea (IMC) (categorizado em: eutrófico ou demais categorias), índice de comorbidade de Charlson, hipertensão arterial sistêmica e local do tumor primário (categorizado em: mama, ginecológico, abdômen, tecido ósseo e conectivo, próstata, cabeça e pescoço, pulmão e sistema nervoso central (SNC)). Os fatores relacionados à internação por covid-19 analisados foram: internação prévia por outras causas, internação em unidade de tratamento intensivo (UTI), tempo de internação total (categorizado pelo valor mediano em: ≥ 5 dias ou < 5 dias), fase do tratamento oncológico à admissão hospitalar (virgem de tratamento ou tratamento em algum momento da vida), *performance status* (PS) na internação hospitalar (categorizado em: 0 ou 1 ou ≥ 2), eventos cardiovasculares, hemodiálise, suporte ventilatório (nenhum, uso de O_2 suplementar ou ventilação mecânica invasiva (VMI)) e marcadores inflamatórios (categorizados pelo valor mediano em: RNL $< 7,8$ ou $\geq 7,8$, RPL $< 340,4$ ou $\geq 340,4$ e RdNL $< 4,4$ ou $\geq 4,4$).

Os marcadores inflamatórios foram obtidos a partir do resultado do hemograma completo rotineiramente colhidos, utilizando-se as seguintes equações: RNL = contagem absoluta de neutrófilos/contagem absoluta de linfócitos; dRNL = contagem absoluta de neutrófilos (contagem absoluta de leucócitos - contagem absoluta de neutrófilos); RPL = contagem absoluta de plaquetas/contagem absoluta de linfócitos. Foi considerado desfecho o óbito durante a internação hospitalar.

A análise descritiva da população em estudo foi realizada utilizando as medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (intervalo interquartil) para as variáveis contínuas, e distribuição de frequência para as categóricas. A associação entre as variáveis independentes e o óbito foi verificada por meio de regressão logística univariada e múltipla, considerando significantes valores de $p < 0,05$. O programa SPSS versão 23.0¹⁶ foi utilizado para a realização das análises estatísticas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer número de parecer 3.992.183 (CAAE: 30910020.8.0000.5274) em 27/4/2020, conforme a Resolução n.º 466, de 2012¹⁷ do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

Foram incluídos 185 pacientes internados no período do estudo. Ao todo, 86 (46,5%) evoluíram para óbito durante a internação hospitalar.

Os fatores sociodemográficos e de hábitos de vida associados ao risco de óbito durante a internação hospitalar

por SARS-CoV-2/covid-19 estão apresentados na Tabela 1. A maioria era da raça/cor da pele branca (47%), sexo feminino (62,7%), idade < 65 anos (61,1%), sem companheiro(a) (55,2%), escolaridade ≥ 8 anos (65,7%), consumia bebida alcoólica (53%) ou tabaco (51,3%) e era residente na cidade do Rio de Janeiro (50,3%). Pacientes idosos apresentaram maior risco de óbito em relação aos mais jovens (OR = 2,20; IC 95%; 1,20 - 4,01; $p = 0,010$) (Tabela 1).

A maior parte dos pacientes tinha doença não metastática (70,6%), apresentava sobrepeso ou obesidade (68,3%), sem comorbidades (53,3%) ou hipertensão arterial sistêmica (55,0%), e a doença de base mais frequente foi o câncer de mama (26,5%). Esses fatores não foram estatisticamente associados ao óbito nessa população (Tabela 2).

A maior parte dos pacientes havia sido internada previamente por outras causas (58,4%), necessitou de internação em UTI (84,3%), com tempo de internação de cinco dias ou mais (59,5%), em alguma fase do tratamento oncológico (80,0%), com PS ≥ 2 (82,4%), sem eventos cardiovasculares (94,6%) ou necessidade de hemodiálise (87,5%). O suporte ventilatório foi utilizado pela maioria dos pacientes, sendo suplementação de O_2 (23,2%) e VMI (28,6%). Entre os fatores referentes à admissão hospitalar, foram associados ao maior risco de óbito durante a hospitalização aqueles internados na UTI ($p = 0,001$), com tempo de internação total menor do que cinco dias ($p = 0,003$), com PS ≥ 2 ($p = 0,036$), com história de eventos cardiovasculares ($p = 0,045$), em hemodiálise ($p = 0,020$) e com suporte ventilatório ($p < 0,001$). Em relação aos marcadores inflamatórios, na análise univariada, foi observado aumento do risco quando RNL $\geq 7,78$ ($p < 0,001$) e dRNL $\geq 4,44$ ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Na análise múltipla, após ajuste por suporte ventilatório, presença de eventos cardiovasculares e de comorbidades, entre os marcadores inflamatórios, apenas o RNL mostrou-se associado de forma independente ao óbito durante a internação hospitalar. Os pacientes com RNL $\geq 4,44$ apresentaram risco 3,54 vezes maior de óbito em relação àqueles com RNL $< 4,44$ (OR = 3,54; IC 95% 1,68 - 7,46, $p = 0,001$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este estudo analisou 185 pacientes com tumores sólidos que apresentaram covid-19 à admissão hospitalar ou imediatamente após a suspeita clínica naqueles já internados por motivos não relacionados à covid-19. Os casos referem-se à primeira onda da pandemia no Brasil. Pacientes com valores mais elevados da RNL no momento do diagnóstico da covid-19 apresentaram maior gravidade,

Tabela 1. Fatores sociodemográficos e de hábitos de vida associados ao risco de óbito durante a internação hospitalar por SARS-CoV-2/covid-19 (N=185)

Variável	N (%)	Óbito durante a internação hospitalar		OR (IC 95%)	p
		Sim (%)	Não (%)		
Sexo/gênero					
Feminino	116 (62,7)	54 (62,8)	62 (62,6)	Referência	
Masculino	69 (37,3)	32 (37,2)	37 (37,4)	0,99 (0,55 – 1,81)	0,982
Raça/cor/etnia					
Branca	86 (47,0)	44 (51,2)	42 (42,9)	Referência	
Não Branca	99 (53,0)	42 (48,8)	56 (57,1)	0,72 (0,40 – 1,28)	0,260
Idade					
< 65 anos	113 (61,1)	44 (51,2)	69 (69,7)	Referência	
≥ 65 anos	72 (38,9)	42 (48,8)	30 (30,3)	2,20 (1,20 – 4,01)	0,010
Estado civil					
Sem companheiro(a)	100 (55,2)	51 (60,7)	49 (50,5)	Referência	
Com companheiro(a)	81 (44,8)	33 (39,3)	48 (49,5)	0,66 (0,37 – 1,19)	0,170
Escolaridade					
≥ 8 anos de estudo	115 (65,7)	55 (67,1)	60 (64,5)	Referência	
< 8 anos de estudo	60 (34,3)	27 (32,9)	33 (35,5)	0,89 (0,48 – 1,67)	0,722
Consumo de álcool					
Não	79 (53,0)	39 (54,2)	40 (51,9)	Referência	
Sim (contato com álcool em algum momento)	70 (47,0)	33 (45,8)	37 (48,1)	0,82 (0,48 – 1,74)	0,786
Consumo de tabaco					
Não	81 (51,3)	35 (47,9)	46 (54,1)	Referência	
Sim (contato com tabaco em algum momento)	77 (48,7)	39 (45,9)	38 (52,1)	1,28 (2,40 - 0,68)	0,439
Local de residência					
Cidade do Rio de Janeiro	93 (50,3)	45 (52,3)	48 (48,5)	Referência	
Outras cidades	92 (49,7)	40 (47,7)	51 (51,5)	0,86 (0,48 – 1,53)	0,602

Legendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança.

Nota: Em negrito está destacada a variável estatisticamente significativa.

com risco quase quatro vezes maior de evoluir para óbito durante a internação, quando comparados àqueles com valores mais baixos desse marcador. Além disso, a RPL não mostrou associação estatisticamente significativa com o risco de morrer e a dRNL apresentou associação apenas na análise univariada, perdendo significância na análise ajustada.

Outros estudos internacionais têm apontado para a utilidade de diversos índices inflamatórios para prever a mortalidade em pacientes com covid-19⁴⁻⁶. No Brasil, de forma semelhante, o número absoluto de leucócitos^{9,14}, neutrófilos^{9,14}, linfócitos^{9,11,14}, basófilos¹¹, hematócrito¹¹, hemoglobina¹⁴, RNL^{9,11,15}, dRNL¹⁵, PLR¹¹⁻¹⁴, razão neutrófilos-plaquetas (RNP)^{11,15}, razão monócito-linfócito (RML)⁹ e índice de inflamação sistêmica (IIS)^{11,15} têm sido

preditores de gravidade, necessidade de internação em UTI ou óbito em diferentes cenários^{9,11-15}. Diferentemente, um estudo mostrou que a RNL não esteve associada à maior gravidade ou óbito¹⁰. É importante destacar que nenhum desses estudos incluiu pacientes exclusivamente com câncer e covid-19 e que, no que diz respeito à RNL, não há uniformidade entre esses autores na definição dos pontos de corte utilizados: 6,13⁹, 9,94¹¹, ou como variável contínua¹⁵. Neste estudo, que incluiu exclusivamente pacientes com tumores sólidos, foi utilizado como ponto de corte o valor mediano (4,44), o que pode ter subestimado o risco de óbito. Em revisão sistemática incluindo 21 estudos internacionais envolvendo pacientes com câncer, os pontos de corte para prever mortalidade variaram de 3,19-11,75⁸.

Tabela 2. Fatores clínicos associados ao óbito (N=185)

Variável	N (%)	Óbito na internação		OR (IC 95%)	p
		Sim (%)	Não (%)		
Metástase					
M0	120 (70,6)	49 (64,5)	71 (75,5)	Referência	
M1	50 (29,4)	27 (35,5)	23 (24,5)	1,70 (0,88 – 3,31)	0,117
IMC					
Eutrófico	46 (31,7)	21 (33,9)	32 (38,6)	Referência	
Sobrepeso ou obeso	99 (68,3)	41 (66,1)	51 (61,4)	1,23 (0,62 – 2,43)	0,562
Comorbidade (Charlson)					
Sem comorbidade	96 (53,3)	21 (25,0)	37 (38,5)	Referência	
Com comorbidade	84 (46,7)	63 (75,0)	59 (61,5)	1,88 (0,99 – 3,58)	0,054
Hipertensão arterial					
Não	99 (55,0)	42 (50,0)	57 (59,4)	Referência	
Sim	81 (45,0)	42 (50,0)	39 (40,6)	1,46 (0,81 – 2,34)	0,208
Tipo de tumor primário					
Mama	49 (26,5)	23 (26,7)	26 (26,3)	Não calculado	0,786
Câncer ginecológico*	32 (17,3)	14 (16,3)	18 (18,2)		
Abdômen**	40 (22,2)	21 (24,4)	20 (20,2)		
Tecido ósseo e conectivo***	20 (10,8)	9 (10,5)	11 (11,1)		
Próstata	17 (9,2)	7 (8,1)	10 (10,1)		
Câncer de cabeça e pescoço****	15 (8,1)	5 (5,8)	10 (10,1)		
Pulmão	8 (4,3)	6 (7,0)	2 (2,0)		
SNC	3 (1,6)	1 (1,2)	2 (2,0)		

Legendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança; IMC = índice de massa corpórea; SNC = sistema nervoso central.

(*) colo do útero (21); corpo do útero (8); vulva (2); ovário (1).

(**) intestino (20); estômago (5); bexiga (4); fígado (3); canal anal (2); pâncreas (2); rins (1); vias biliares (1); peritônio (2); retroperitônio (1).

(***) pele não melanoma (8); partes moles (6); ósseo (4); pele melanoma (2).

(****) laringe (8); tireoide (3); amígdala (1); boca (1); nasofaringe (1); orofaringe (1).

De forma semelhante ao atual estudo, outros autores observaram que valores aumentados da dRNL e da RPL não foram fatores independentes associados ao óbito. Entretanto, a RNL também não se mostrou preditora do óbito, permanecendo no modelo de análise ajustada apenas o IIS¹⁸.

No presente estudo, a análise bivariada mostrou que o risco de morrer foi influenciado por fatores classicamente descritos como associados ao prognóstico de pacientes com covid-19, tais como idade ≥ 65 anos, internação atual em UTI, tempo de internação total < 5 dias, PS ≥ 2 , presença de eventos cardiovasculares, hemodiálise e necessidade de suporte ventilatório. Entretanto, na análise ajustada, essas variáveis perderam significância estatística, não ficando retidas no modelo de regressão logística.

Algumas limitações desta pesquisa devem ser destacadas. Primeiro, este é um estudo retrospectivo

e os dados foram coletados com base nos prontuários físicos e eletrônicos do hospital. Em segundo lugar, ter sido realizado com pacientes de uma única instituição e o tamanho amostral relativamente pequeno podem ter impactado nos resultados e limitar a sua generalização. Em terceiro lugar, embora os hemogramas usados tenham sido aqueles colhidos no momento da admissão por covid-19 ou o mais próximo possível da data da sua detecção, os pacientes poderiam estar em estádios diferentes da doença oncológica. Por fim, embora os resultados deste estudo refiram-se exclusivamente à primeira onda da pandemia no Brasil, diferentes variantes do coronavírus podem ter influenciado no prognóstico. Por outro lado, este é o primeiro estudo brasileiro a investigar os papéis prognósticos de índices de inflamação sistêmica com base na contagem de células sanguíneas em pacientes com tumores sólidos e covid-19.

Tabela 3. Fatores referentes à admissão no INCA associados ao risco de óbito durante a internação hospitalar por SARS-CoV-2/covid-19 (N=185)

Variável	N (%)	Óbito na internação		OR (IC 95%)	p
		Sim (%)	Não (%)		
Internação prévia por outras causas					
Não	77 (41,6)	49 (57,0)	59 (59,6)	Referência	
Sim	108 (58,4)	37 (43,0)	40 (40,4)	1,11 (0,62 – 2,00)	0,719
Internação atual - UTI					
Não	29 (15,7)	64 (74,4)	92 (92,9)	Referência	
Sim	156 (84,3)	22 (25,6)	7 (7,1)	4,52 (1,82 – 11,21)	0,001
Tempo de internação total					
5 dias ou mais	110 (59,5)	61 (70,9)	49 (49,5)	Referência	
< 5 dias	75 (40,5)	25 (29,1)	50 (50,5)	2,49 (4,58 - 1,35)	0,003
Fase do tratamento oncológico					
Virgem de tratamento	37 (20,0)	14 (16,3)	23 (23,2)	Referência	
Em qualquer tratamento	148 (80,0)	72 (83,7)	76 (76,8)	1,56 (0,74 – 3,26)	0,240
PS					
PS 0 ou 1	21 (17,6)	7 (10,8)	14 (25,9)	Referência	
PS ≥ 2	98 (82,4)	58 (89,2)	40 (74,1)	2,90 (1,07 – 7,83)	0,036
Eventos cardiovasculares					
Não	175 (94,6)	77 (90,6)	97 (98,0)	Referência	
Sim	10 (5,4)	8 (9,4)	2 (2,0)	5,04 (1,04 – 24,42)	0,045
Hemodiálise					
Não	161 (87,5)	69 (81,2)	92 (92,9)	Referência	
Sim	23 (12,5)	16 (18,8)	7 (7,1)	3,05 (1,19 – 7,81)	0,020
Suporte ventilatório					
Nenhum	89 (48,1)	6 (7,0)	47 (47,5)	Referência	
O ₂ suplementar	43 (23,2)	47 (54,7)	42 (42,4)	8,77 (3,40 – 22,58)	<0,001
Ventilação mecânica invasiva	53 (28,6)	33 (38,4)	10 (10,1)	25,85 (8,56 – 78,10)	<0,001
Razão neutrófilos-linfócitos					
< 7,79	91 (50,0)	30 (35,3)	61 (62,9)	Referência	
≥ 7,79	91 (50,0)	55 (64,7)	36 (37,1)	3,11 (01,69 – 5,70)	<0,001
Razão plaquetas-linfócitos					
< 340,45	91 (50,0)	38 (44,7)	53 (54,6)	Referência	
≥ 340,45	91 (50,0)	47 (55,3)	44 (45,4)	1,49 (0,83 – 2,67)	0,182
Derivação da razão neutrófilos-linfócitos					
< 4,44	91 (50,0)	28 (32,9)	63 (64,9)	Referência	
≥ 4,44	91 (50,0)	57 (67,1)	34 (35,1)	3,77 (2,04 – 6,98)	<0,001

Legendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança; UTI = unidade de tratamento intensivo; PS = *performance status*.

Nota: Em negrito, estão destacadas as variáveis estatisticamente significantes.

Tabela 4. Análise ajustada do impacto dos marcadores inflamatórios no risco de óbito durante a internação hospitalar por covid-19 (N=185)

Variável	OR (IC 95%)	P
Razão neutrófilos- -linfócitos		
< 4,44	Referência	
≥ 4,44	3,54(1,68-7,46)	0,001

Legendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança.

Nota: Ajustado por suporte ventilatório, presença de eventos cardiovasculares e presença de comorbidades. Em negrito, está destacada a variável estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO

Neste estudo, valores elevados do RNL mostraram capacidade prognóstica em prever o óbito durante a internação hospitalar de pacientes com tumores sólidos e covid-19.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

A autora Anke Bergmann declara potencial conflito de interesses pela condição de ser a editora-científica da Revista Brasileira de Cancerologia do INCA. Os demais autores não possuem conflito de interesses.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Danielly Aguiar Martins da Silva recebeu bolsa de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>

- Worldometer [Internet]. Dover: Worldometer; 2023. Covid-19 Coronavirus Pandemic - [acesso 2023 abr 4]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/>
- Zeiser FA, Donida B, Costa CA, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: a cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
- Melo AC, Thuler LCS, Silva JL, et al. Cancer inpatients with COVID-19: a report from the Brazilian National Cancer Institute. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241261. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241261>
- Khoury E, Nevitt S, Madsen WR, et al. Differences in outcomes and factors associated with mortality among patients with SARS-CoV-2 infection and cancer compared with those without cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2210880. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.10880>
- Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, et al. Índice neutrófilo-linfócito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B Aires).* 2020;80(Suppl 3):31-6.
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):857-69. doi: <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>
- Sejópoles MD, Souza-Silva JP, Silva-Santos C, et al. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon.* 2023;9(6):e16964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16964>
- Nienkotter B, Gambetta MV, Rocha FRD, et al. Analysis of possible risk predictors in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(5):e20220917. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220917>
- Alagbe AE, Pedroso GA, Oliveira BB, et al. Hemograms and serial hemogram-derived ratios in survivors and non-survivors of COVID-19 in Campinas, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.11.003>
- Correal JCD, Solórzano VEF, Damasco PH, et al. Risk factors associated with mortality in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e0878-2020. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0878-2020>
- Lazar Neto F, Salzstein GA, Cortez AL, et al. Comparative assessment of mortality risk factors between admission and follow-up models among patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:723-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.013>
- Oliveira DC, Spiri BS, Schluga YC, et al. Evaluation of lymphocyte count, t-cell subsets and neutrophil-to-

lymphocyte ratio as early predictors for severity and outcome of COVID-19 disease-a report from a highly complex hospital in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;45(3):330-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.05.007>

15. Fernandes NF, Costa IF, Ciceri ACM, et al. Razões hematológicas na Covid-19: diferenças entre pacientes com e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44:S660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1133>
16. SPSS®: Statistical Package for Social Science (SPSS) [Internet]. Versão 23.0. [Nova York]. International Business Machines Corporation. [acesso 2023 mar 9]. Disponível em: https://www.ibm.com/br-pt/spss?utm_content=SRCWW&p1=Search&p4=43700077515785492&p5=p&gclid=CjwKCAjwgZCoBhBnEiwAz35Rwiltb7s14pOSLocnooMOQh9qAL59IHVc9WP4ixhNTVMjenRp3-aEgxoCubsQAvD_BwE&gclsrc=aw.ds
17. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
18. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules.* 2020;25(23):5725. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25235725>

Recebido em 4/9/2023
Aprovado em 7/12/2023