

RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO (RNL) COMO MARCADOR DIFERENCIAL ENTRE COVID-19 E INFLUENZA: UM ESTUDO DOCUMENTAL RETROSPECTIVO

Bruna Leticia Barros Ribeiro¹

Ingrid Rebouças dos Santos²

Gabriel Fernandes de Lima³

RESUMO: **Introdução:** As síndromes respiratórias causadas por SARS-CoV-2 e pelo vírus influenza apresentam manifestações clínicas semelhantes, tornando o diagnóstico diferencial precoce desafiador. No Brasil, a covid-19 circula com variações regionais importantes, enquanto a influenza tem distribuição mundial e sazonalidade distinta entre as regiões do globo, o que motiva a comparação entre o cenário brasileiro e o cenário mundial. A relação neutrófilo/linfócito (RNL) vem sendo descrita como um marcador simples, de baixo custo e já disponível em qualquer hemograma, com potencial para auxiliar nessa distinção. **Objetivo:** Avaliar a RNL como marcador diferencial entre covid-19 e influenza, comparando os dados de covid-19 das regiões do Brasil com os dados de influenza de todo o mundo. **Metodologia:** Tratou-se de um estudo documental, retrospectivo e quantitativo, baseado em dados secundários extraídos de artigos científicos publicados. Foram selecionados artigos brasileiros sobre covid-19 com dados das diferentes regiões do país e artigos sobre influenza de diversas partes do mundo. Os dados de covid-19 por região do Brasil e os dados de influenza de âmbito mundial foram extraídos dos artigos e comparados entre si. **Resultados:** Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores de RNL dos grupos de covid-19 e influenza nas comparações realizadas ($p > 0,05$). Além disso, a direção da diferença variou conforme se utilizou a RNL reportada pelos estudos ou a RNL recalculada a partir das contagens de neutrófilos e linfócitos. **Conclusão:** Os resultados não sustentam o uso da RNL isoladamente como marcador diferencial entre covid-19 e influenza. A RNL mantém, contudo, relevância como marcador auxiliar de gravidade e prognóstico dentro de cada doença, devendo ser interpretada em conjunto com dados clínicos e testes laboratoriais específicos.

Palavras-chave: Covid-19. Influenza. Relação neutrófilo/linfócito. Diagnóstico diferencial. Brasil. Panorama mundial.

¹ Acadêmica de Biomedicina - Centro Universitário Fametro.

² Acadêmica de Biomedicina - Centro Universitário Fametro.

³ Biomédico, especialista em Bioquímica, Imaginologia e Docência do Ensino Superior; mestrando no Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Professor/orientador - Centro universitário Fametro.

ABSTRACT: **Introduction:** Respiratory syndromes caused by SARS-CoV-2 and influenza virus present similar clinical manifestations, making early differential diagnosis challenging. In Brazil, covid-19 circulates with significant regional variation, whereas influenza has a worldwide distribution and distinct seasonality across regions of the globe. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been described as a simple, low-cost marker already available in the complete blood count, with potential clinical utility. **Objective:** To evaluate the NLR as a differential marker between covid-19 and influenza, comparing covid-19 data from the regions of Brazil with influenza data from around the world. **Methodology:** This was a documentary, retrospective, quantitative study based on secondary data extracted from published scientific articles. Brazilian articles on covid-19 with data from different regions of the country and articles on influenza from various parts of the world were selected. **Results:** No statistically significant difference was observed between NLR values in the covid-19 and influenza groups in the comparisons performed ($p > 0.05$). In addition, the direction of the difference varied according to whether the NLR reported by the studies or the NLR recalculated from neutrophil and lymphocyte counts was used. **Conclusion:** The results do not support the use of NLR alone as a differential marker between covid-19 and influenza. NLR remains relevant as an auxiliary marker of severity and prognosis within each disease and should be interpreted together with clinical data and specific laboratory tests.

Keywords: Covid-19. Influenza. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Differential diagnosis. Brazil. Global overview.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 (família Coronaviridae), causadora da covid-19, e pelo vírus influenza (família Orthomyxoviridae), causador da gripe, produz efeitos sistêmicos amplamente investigados, com alterações relevantes no sistema hematológico. No caso da covid-19, alterações como linfopenia e neutrofilia são achados frequentes em pacientes brasileiros (SILVA et al., 2022), e a combinação desses dois achados expressa pela relação neutrófilo/linfócito (RNL) vem sendo apontada na literatura internacional como um indicador combinado da resposta inflamatória e da resposta imune adaptativa do paciente. Na influenza, infecções virais respiratórias com leucopenia e linfopenia também podem ocorrer, mas de forma geralmente mais discreta, o que sugere que a RNL possa se comportar de maneira distinta nas duas infecções e auxiliar no diagnóstico diferencial baseado apenas nas manifestações clínicas.

No Brasil, essa dificuldade é agravada pelas dimensões continentais do território e pela heterogeneidade da circulação viral entre as diferentes regiões, favorecendo a possibilidade de circulação simultânea de múltiplos agentes respiratórios. Entre 2020 e 2021, o Ministério da Saúde registrou surtos expressivos de covid-19 em todo o país, com quadros clínicos por vezes atípicos. Em 2023, diversas regiões brasileiras voltaram a registrar aumento de casos de

influenza, coincidindo com a circulação residual do SARS-CoV-2, o que ampliou a demanda pelos serviços de saúde em nível nacional e evidenciou a necessidade de critérios laboratoriais simples e rapidamente aplicáveis para o diagnóstico diferencial precoce, mesmo antes da confirmação por testes moleculares ou antigênicos específicos.

Estudos nacionais afirmam que a análise do hemograma completo é uma ferramenta auxiliar importante no diagnóstico diferencial de doenças infecciosas (SANTOS et al., 2021). Dentro desse contexto, a RNL se destaca por ser obtida a partir de um exame já solicitado rotineiramente o hemograma completo, sem necessidade de exames adicionais, o que a torna um parâmetro de baixo custo e fácil aplicabilidade em serviços de triagem em todo o território nacional. Diante disso, o presente estudo pretende avaliar a RNL de indivíduos com diagnóstico confirmado de covid-19 e de influenza, atendidos em diferentes regiões do Brasil, a partir de laudos de hemograma já arquivados, com o objetivo de verificar seu potencial como marcador diferencial entre as duas infecções.

2. JUSTIFICATIVA

A RNL tem papel importante na avaliação de infecções virais respiratórias, particularmente covid-19 e influenza, em cenários de alta circulação simultânea de diferentes agentes etiológicos, como se observa em diversas regiões do Brasil. Por ser calculada a partir de parâmetros já presentes no hemograma, a RNL pode ser obtida a partir dos dados hematológicos apresentados nos artigos selecionados, sem necessidade de acompanhamento prospectivo de pacientes ou de acesso direto a prontuários clínicos. Essa característica torna o estudo exequível dentro do tempo disponível para a pesquisa e reforça a aplicabilidade prática do índice, uma vez que os dados necessários para seu cálculo são rotineiramente obtidos no hemograma.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação neutrófilo/linfócito (RNL) como marcador diferencial entre covid-19 e influenza, a partir de dados secundários publicados em estudos científicos.

3.1 Objetivo específico

- Calcular a RNL dos estudos selecionados sobre covid-19 e influenza a partir das contagens de neutrófilos e linfócitos apresentadas nas publicações.

- Comparar estatisticamente os valores de RNL entre os dois grupos diagnósticos.
- Discutir o potencial da RNL como marcador auxiliar de triagem clínica na diferenciação entre covid-19 e influenza, considerando os resultados estatísticos obtidos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O estudo foi realizado a partir de artigos e publicações científicas relacionadas ao tema, disponíveis em bases de dados científicas, buscando representar a diversidade epidemiológica e as diferenças na circulação regional da covid-19 nas cinco regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e compará-las aos dados de circulação da influenza em diferentes países e continentes, de modo a abranger o cenário mundial.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado a partir de artigos e publicações científicas relacionadas ao tema, disponíveis em bases de dados científicas, buscando representar a diversidade epidemiológica e as diferenças na circulação regional dos dois vírus no território nacional e mundial.

4

4.3 População e amostra

A população do estudo foi constituída por artigos científicos que abordassem a circulação de covid-19 nas diferentes regiões do Brasil e a circulação de influenza em todo o mundo, publicados em periódicos nacionais e internacionais.

A amostra foi composta por 10 artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo cinco sobre covid-19, restritos ao território brasileiro e com dados por região, e cinco sobre influenza, de abrangência mundial.

4.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos sobre covid-19 realizados no Brasil, com dados das diferentes regiões do país, e artigos sobre influenza de abrangência mundial, que apresentassem valores da RNL ou as contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos que permitissem calculá-la,

publicados em português, inglês ou espanhol e disponíveis na íntegra nas bases de dados consultadas.

Foram excluídos artigos duplicados, revisões sem dados originais, resumos de eventos científicos, editoriais, cartas ao editor e trabalhos que não permitissem a extração dos dados de RNL ou da distribuição regional (covid-19 no Brasil) ou geográfica (influenza no mundo) dos casos.

5. RESULTADOS

Nesta seção são apresentados os resultados obtidos a partir da análise dos dez estudos selecionados (cinco sobre COVID-19: Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022; e cinco sobre influenza: Halasa et al., 2023; Regino-Zamarripa et al., 2022; Han et al., 2020; Prozan et al., 2021; Kazancioglu et al., 2020), organizados em três etapas: a apresentação dos dados originais de neutrófilos, linfócitos e RNL extraídos dos estudos, o cálculo e a comparação estatística da RNL entre os dois grupos diagnósticos e a discussão do potencial da RNL como marcador auxiliar de triagem clínica na diferenciação entre as duas doenças.

5.1 Estudos internacionais sobre influenza

A Tabela 1 apresenta os valores de neutrófilos, linfócitos e relação neutrófilo/linfócito (RNL) dos cinco estudos internacionais sobre influenza incluídos na análise (Estados Unidos, México, China, Israel e Turquia; Halasa et al., 2023; Regino-Zamarripa et al., 2022; Han et al., 2020; Prozan et al., 2021; Kazancioglu et al., 2020). Em todos os estudos, as contagens de linfócitos foram inferiores às de neutrófilos, com valores entre 0,795 e $1,167 \times 10^9/L$, resultando em RNL entre 5,72 e 9,4. A maior RNL foi observada no estudo do México (Regino-Zamarripa et al., 2022), com 9,4, seguida pelos estudos da China (Han et al., 2020), com 8,877, de Israel (Prozan et al., 2021), com 7,5, e dos Estados Unidos (Halasa et al., 2023), com 6,7, enquanto a menor foi a da Turquia (Kazancioglu et al., 2020), com 5,72, como ilustrado na Figura 1. Dessa forma, os dados demonstram heterogeneidade nos valores de RNL entre as populações com influenza analisadas, sendo esses valores posteriormente utilizados na comparação com os estudos brasileiros sobre COVID-19. Ressalta-se que os valores foram reportados como mediana ou média, conforme cada estudo original, o que limita a comparação estatística direta entre eles.

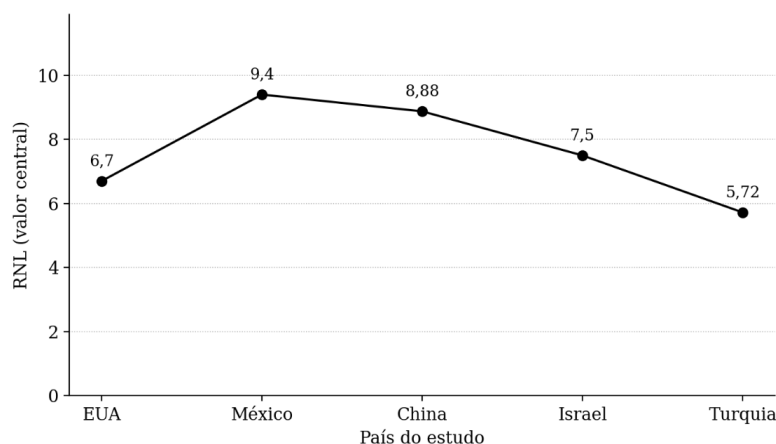
Tabela 1 – Neutrófilos, linfócitos e razão neutrófilo/linfócito (RNL) em estudos internacionais sobre influenza, por país

País	Autor (ano)	n	Neutrófilos	Linfócitos	RNL
EUA	Halasa et al. (2023)	179	7,3 (3,7–10,8) $\times 10^9/L$	0,8 (0,5–1,8) $\times 10^9/L$	6,7 (2,5–14,4)
México	Regino-Zamarripa et al. (2022)	31	5,5 (4,5–8,7) $\times 10^9/L$	0,8 (0,5–0,9) $\times 10^9/L$	9,4 (6,0–12,6)
China	Han et al. (2020)	107	6,247 $\pm$ 5,700 $\times 10^9/L$	1,167 $\pm$ 1,341 $\times 10^9/L$	8,877 $\pm$ 9,855
Israel	Prozan et al. (2021)	2.213	6,6 (4,8) $\times 10^9/L$	0,9 (0,8) $\times 10^9/L$	7,5 (8,9)
Turquia	Kazancioglu et al. (2020)	100	4,385 (1,150– 12,960) $\times 10^9/L$	0,795 (0,160– 2,750) $\times 10^9/L$	5,72 (0,98– 54)

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base em Halasa et al. (2023), Regino-Zamarripa et al. (2022), Han et al. (2020), Prozan et al. (2021) e Kazancioglu et al. (2020).

Nota: os valores de neutrófilos e linfócitos foram padronizados em $\times 10^9/L$ (equivalente a $\times 10^3/\mu L$); os dados de Kazancioglu et al. (2020), originalmente em células/ μL , foram convertidos dividindo-se por 1.000. Os valores de RNL foram mantidos conforme reportado em cada estudo original — mediana (intervalo interquartil ou mínimo-máximo) ou média $\pm$ desvio padrão — não sendo diretamente comparáveis em termos estatísticos, mas apresentados de forma conjunta para fins de visualização exploratória.

Figura 1 – Razão neutrófilo/linfócito (RNL) por país nos estudos internacionais sobre influenza



Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base nos dados da Tabela 1.

5.2 Estudos brasileiros sobre COVID-19

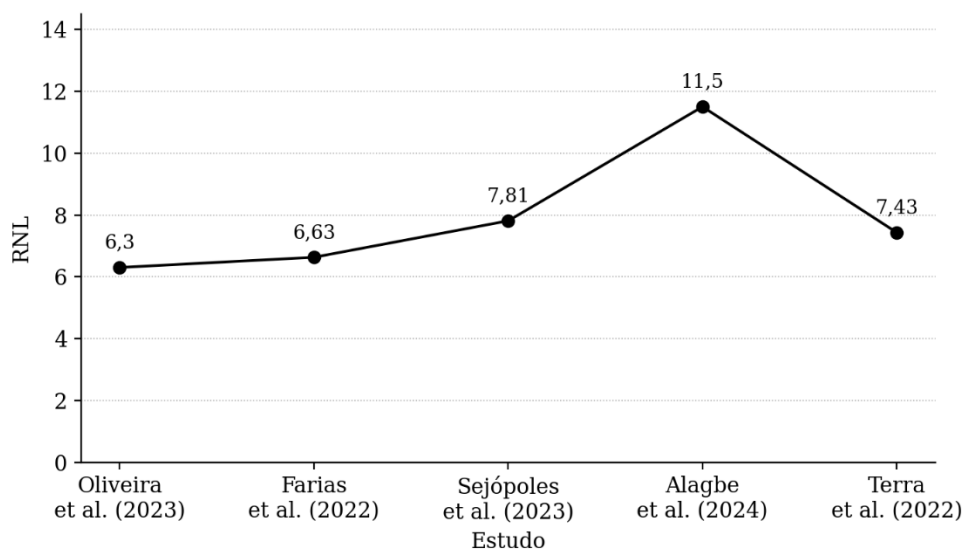
A Tabela 2 apresenta os valores de neutrófilos, linfócitos e relação neutrófilo/linfócito (RNL) dos cinco estudos brasileiros originais sobre COVID-19 incluídos na análise (Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022), realizados em diferentes localidades do país (Salvador/BA, Cuiabá/MT, Campinas/SP e Ribeirão Preto/SP, além de um estudo de abrangência nacional). Considerando os grupos de menor gravidade ou os sobreviventes, os neutrófilos variaram de $5,148$ a $7,318 \times 10^3/\mu\text{L}$ e os linfócitos de $0,9$ a $1,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, resultando em RNL de $6,30$ a $11,5$, ou seja, valores superiores a 6 em todos os estudos. Conforme a Figura 2, a maior RNL foi observada no estudo de Campinas/SP (Alagbe et al., 2024), com $11,5$, seguida por Cuiabá/MT (Sejópoles et al., 2023), com $7,81$, Ribeirão Preto/SP (Terra et al., 2022), com $7,43$, Salvador/BA (Farias et al., 2022), com $6,63$, e Oliveira et al. (2023), com $6,30$. Nos dois estudos que estratificaram os pacientes, a RNL foi maior nos grupos mais graves: $22,29$ no grupo grave de Oliveira et al. (2023), contra $6,30$ no moderado, e $12,63$ nos não sobreviventes de Terra et al. (2022), contra $7,43$ nos sobreviventes, com neutrófilos mais elevados e linfócitos mais baixos nesses grupos. Ressalta-se que a Figura 2 representa apenas o grupo de menor gravidade desses dois estudos, e que os valores completos constam na Tabela 2.

Tabela 2 – Neutrófilos, linfócitos e razão neutrófilo/linfócito (RNL) em estudos brasileiros originais sobre COVID-19

Autor (ano)	Local	n	Neutrófilos	Linfócitos	RNL
Oliveira et al. (2023)	Brasil	76	$5,148 \times 10^3/\mu\text{L}$ (moderado) / $10,635 \times 10^3/\mu\text{L}$ (grave)	$1,052 \times 10^3/\mu\text{L}$ (moderado) / $0,596 \times 10^3/\mu\text{L}$ (grave)	6,30 (moderado)/22,29 (grave)
Farias et al. (2022)	Salvador/BA	1.535	$5,3 \times 10^3/\mu\text{L}$	$1,8 \times 10^3/\mu\text{L}$	6,63
Sejópoles et al. (2023)	Cuiabá/MT	199	$7,318 \times 10^3/\mu\text{L}$	$1,261 \times 10^3/\mu\text{L}$	7,81
Alagbe et al. (2024)	Campinas/SP	320	$7,26 \times 10^3/\mu\text{L}$	$1,03 \times 10^3/\mu\text{L}$	11,5
Terra et al. (2022)	Ribeirão Preto/SP	119	$7,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sobreviventes) / $10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (não sobreviventes)	$0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sobreviventes) / $0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (não sobreviventes)	7,43 (sobreviventes)/ 12,63 (não sobreviventes)

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base em Oliveira et al. (2023), Farias et al. (2022), Sejópoles et al. (2023), Alagbe et al. (2024) e Terra et al. (2022).

Figura 2 – Razão neutrófilo/linfócito (RNL) nos estudos brasileiros originais sobre COVID-19



Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base nos dados da Tabela 2.

Nota: os valores de neutrófilos e linfócitos foram padronizados em $\times 10^3/\mu\text{L}$ (equivalente a $\times 10^9/\text{L}$). Os estudos de Oliveira et al. (2023) e Terra et al. (2022) estratificam os resultados por gravidade/desfecho clínico; para o gráfico, foi utilizado o valor do grupo mais leve (moderado/sobreviventes) de cada estudo, a fim de manter a comparabilidade visual entre os cinco estudos. Os valores completos de ambos os grupos constam na Tabela 2.

9

5.3 Cálculo da RNL a partir das contagens de neutrófilos e linfócitos

Para cada um dos dez estudos selecionados, a razão neutrófilo/linfócito (RNL) foi recalculada a partir das contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos apresentadas nos respectivos estudos, aplicando-se a fórmula $\text{RNL} = \text{contagem de neutrófilos} \div \text{contagem de linfócitos}$ (Peng et al., 2020).

Tabela 3 – RNL calculada e reportada nos estudos de influenza

Estudo	Neutrófilos	Linfócitos	RNL calculada	RNL reportada
Halasa et al. (2023) – EUA	7,3	0,8	9,12	6,7
Regino-Zamarripa et al. (2022) – México	5,5	0,8	6,88	9,4

Han et al. (2020) – China	6,247	1,167	5,35	8,877
Prozan et al. (2021) – Israel	6,6	0,9	7,33	7,5
Kazancioglu et al. (2020) – Turquia	4,385	0,795	5,52	5,72

Fonte: elaborada pelo(a) autor(a) (2026), a partir dos dados extraídos de Halasa et al. (2023), Regino-Zamarripa et al. (2022), Han et al. (2020), Prozan et al. (2021) e Kazancioglu et al. (2020).

Tabela 4 – RNL calculada e reportada nos estudos de COVID-19

Estudo	Neutrófilos	Linfócitos	RNL calculada	RNL reportada
Oliveira et al. (2023) – Brasil (moderado)	5,148	1,052	4,89	6,30
Farias et al. (2022) – Salvador/BA	5,3	1,8	2,94	6,63
Sejópoles et al. (2023) – Cuiabá/MT	7,318	1,261	5,80	7,81
Alagbe et al. (2024) – Campinas/SP	7,26	1,03	7,05	11,5
Terra et al. (2022) – Ribeirão Preto/SP (sobreviventes)	7,2	0,9	8,00	7,43

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), a partir dos dados extraídos de Oliveira et al. (2023), Farias et al. (2022), Sejópoles et al. (2023), Alagbe et al. (2024) e Terra et al. (2022).

Observa-se, nas Tabelas 3 e 4, que todos os dez estudos apresentaram contagens de neutrófilos numericamente superiores às de linfócitos, resultando em valores de RNL calculada superiores à unidade em todos os casos, o que é compatível com o padrão hematológico de neutrofilia relativa e linfopenia frequentemente descrito na literatura para infecções

respiratórias virais agudas, tanto de etiologia por SARS-CoV-2 quanto por vírus influenza (Guan et al., 2020; Qin et al., 2020; Kazancioglu et al., 2020; Wang et al., 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, esse padrão é atribuído à resposta imune inata desencadeada pela infecção viral (Qin et al., 2020; Qun et al., 2020): a neutrofilia decorre da mobilização de neutrófilos do compartimento marginal e da medula óssea em resposta a mediadores inflamatórios, enquanto a linfopenia é associada à apoptose de linfócitos, ao sequestro celular em tecidos linfoides e pulmonares e à supressão da linfopoiese induzida por citocinas pró-inflamatórias circulantes.

Observou-se ainda que a RNL calculada a partir das contagens centrais (médias ou medianas) de neutrófilos e linfócitos tendeu a ser inferior à RNL originalmente reportada pelos autores dos estudos, tendência verificada em oito dos dez estudos analisados (exceções: Prozan et al., 2021, e Terra et al., 2022, nos quais os valores calculado e reportado ficaram próximos). Esse padrão é esperado do ponto de vista estatístico: a razão entre as médias das duas variáveis (N/L) não é matematicamente equivalente à média das razões calculadas individualmente para cada paciente (média de N/L). Como a contagem de linfócitos tende a apresentar valores baixos e assimétricos em quadros de linfopenia comum tanto na COVID-19 quanto na influenza, a divisão por valores pequenos de linfócitos em nível individual gera caudas de distribuição elevadas, que deslocam a média da razão individual para cima em relação à razão das médias agregadas. O caso mais extremo dessa discrepância foi observado no estudo de Farias et al. (2022), no qual a RNL calculada (2,94) correspondeu a menos da metade da RNL reportada (6,63), e no estudo de Alagbe et al. (2024), cuja RNL reportada (11,5, calculada como média das razões individuais com IC95%) foi 63% superior à RNL calculada a partir das contagens médias agregadas (7,05). Essa distinção constitui uma limitação metodológica relevante ao se comparar a RNL calculada a partir de dados agregados publicados com a RNL calculada diretamente a partir de dados de pacientes individuais, e reforça a recomendação de que, sempre que possível, a RNL seja calculada no nível do paciente e não a partir de estatísticas resumo já agregadas pelos autores dos estudos originais.

Adicionalmente, verificou-se heterogeneidade metodológica relevante entre os estudos quanto à forma de apresentação dos dados: enquanto Han et al. (2020) e Alagbe et al. (2024) reportaram médias acompanhadas de desvio-padrão ou intervalo de confiança, os demais estudos apresentaram medianas acompanhadas de intervalo interquartil ou de amplitude

mínimo-máximo. Essa heterogeneidade nas medidas de tendência central e de dispersão, comum em revisões que reúnem estudos observacionais de diferentes desenhos e centros, limita a comparabilidade direta e estatística entre os estudos e é retomada na discussão da Seção 6.4.

5.4 Comparação estatística dos valores de RNL entre os dois grupos diagnósticos

A comparação estatística entre os valores de RNL do grupo COVID-19 e do grupo influenza foi realizada em nível de estudo ($n = 5$ estudos por grupo diagnóstico), uma vez que os dados brutos por paciente não estavam disponíveis nos artigos publicados (COVID-19: Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022; influenza: Halasa et al., 2023; Regino-Zamarripa et al., 2022; Han et al., 2020; Prozan et al., 2021; Kazancioglu et al., 2020).

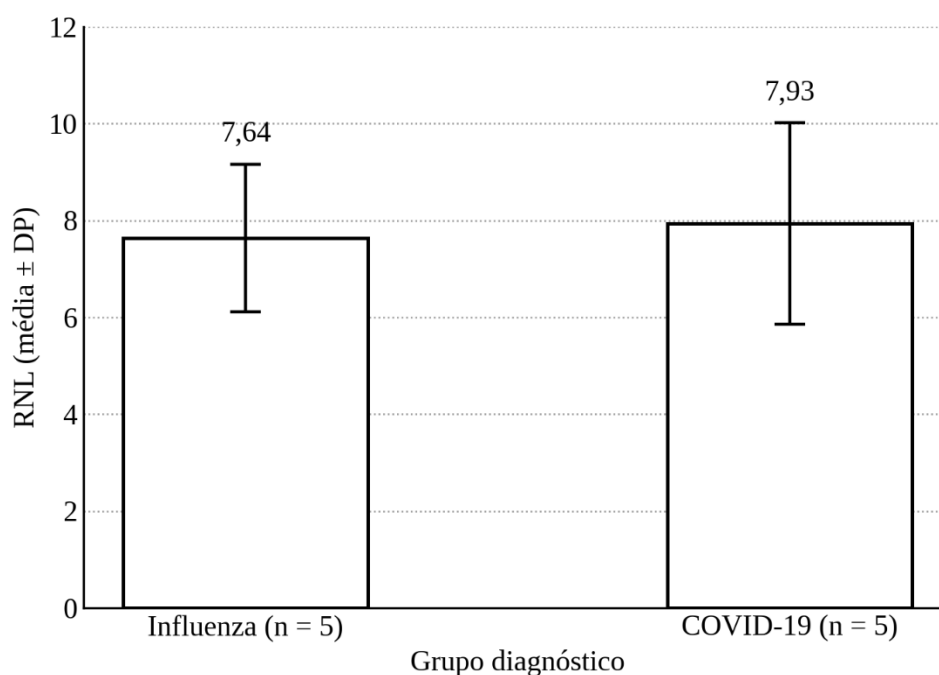
A Tabela 5 apresenta as estatísticas descritivas da RNL reportada em cada grupo (COVID-19: Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022; influenza: Halasa et al., 2023; Regino-Zamarripa et al., 2022; Han et al., 2020; Prozan et al., 2021; Kazancioglu et al., 2020), incluindo média, mediana, desvio-padrão, coeficiente de variação e amplitude de variação (valores mínimo e máximo).

Tabela 5 – Estatística descritiva da RNL reportada, por grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Média	Mediana	DP	CV (%)	Mín-Máx
Influenza ($n = 5$)	7,64	7,50	1,52	19,9	5,72–9,40
COVID-19 ($n = 5$)	7,93	7,43	2,08	26,3	6,30–11,5

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base nos dados das Tabelas 3 e 4.

Figura 3 – Comparação da razão neutrófilo/linfócito (RNL) entre os grupos influenza e covid-19



Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base nos dados da Tabela 5.

Nota: as barras representam a média da RNL reportada em cada grupo diagnóstico, e as linhas verticais indicam o desvio-padrão (DP).

A média da RNL foi de 7,64 no grupo influenza e de 7,93 no grupo COVID-19, com medianas de 7,50 e 7,43, respectivamente. O coeficiente de variação foi de 19,9% no grupo influenza e de 26,3% no grupo COVID-19, indicando maior dispersão relativa dos valores de RNL entre os estudos de COVID-19, o que é consistente com a maior amplitude observada nesse grupo (5,20, contra 3,68 no grupo influenza) e reflete a inclusão, na amostra de COVID-19, de subgrupos com diferentes níveis de gravidade clínica (Qun et al., 2020; Cheng et al., 2021; por exemplo, os casos graves de Oliveira et al., 2023, e os não sobreviventes de Terra et al., 2022).

Para testar a diferença entre os grupos, foram aplicados o teste t de Welch (para amostras com variâncias desiguais) e o teste não paramétrico de Mann-Whitney, tanto sobre os valores de RNL reportados pelos estudos quanto sobre os valores recalculados a partir das contagens de neutrófilos e linfócitos (Tabela 6). Complementarmente, foi calculado o tamanho de efeito (d de Cohen; Cohen, 1988) e o intervalo de confiança de 95% para a diferença de médias entre os

grupos, a fim de qualificar a magnitude da diferença observada, independentemente da significância estatística (Tabela 7).

Tabela 6 – Resultados dos testes estatísticos de comparação entre os grupos

Base de dados comparada	Teste estatístico	Estatística	Valor de p
RNL reportada pelos estudos	Teste t de Welch	t = 0,256	p = 0,805
RNL reportada pelos estudos	Mann-Whitney	U = 12,0	p = 1,000
RNL calculada (N/L)	Teste t de Welch	t = -0,990	p = 0,353
RNL calculada (N/L)	Mann-Whitney	U = 9,0	p = 0,548

Fonte: elaborada pelo(a) autor(a) (2026).

Tabela 7 – Tamanho de efeito e intervalo de confiança da diferença de médias (COVID-19 – influenza)

Medida	RNL reportada	RNL calculada (N/L)
d de Cohen	0,162 (pequeno)	-0,626 (moderado)
Diferença de médias (COVID – Influenza)	0,29	-1,10
IC 95% da diferença de médias	-1,96 a 2,55	—

Fonte: elaborada pelo(a) autor(a) (2026).

Em nenhuma das quatro comparações realizadas houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de RNL dos grupos COVID-19 e influenza ($p > 0,05$ em todos os casos). O tamanho de efeito calculado sobre a RNL reportada foi de $d = 0,162$, classificado como pequeno segundo os critérios convencionais de Cohen (1988), enquanto o tamanho de efeito calculado sobre a RNL recalculada (N/L) foi de $d = -0,626$, de magnitude moderada, porém de sinal oposto ao primeiro ou seja, indicando RNL mais alta no grupo influenza quando se utiliza a RNL calculada, e mais alta no grupo COVID-19 quando se utiliza a RNL reportada pelos autores. Essa inversão de sinal entre as duas formas de cálculo reforça a instabilidade da estimativa do efeito diante da reduzida quantidade de estudos disponíveis e da heterogeneidade

metodológica já descrita na Seção 6.3. O intervalo de confiança de 95% para a diferença de médias da RNL reportada foi de $-1,96$ a $2,55$, um intervalo amplo que inclui o valor zero, o que é compatível com a ausência de significância estatística observada nos testes de hipótese e evidencia que, com o tamanho amostral disponível ($n = 5$ estudos por grupo), não é possível afastar a hipótese de que a verdadeira diferença entre os grupos seja nula, positiva ou negativa.

Verificou-se ainda, por meio do coeficiente de correlação de Spearman, que não houve associação estatisticamente significativa entre o tamanho amostral de cada estudo (n de pacientes) e o valor de RNL reportado, considerando o conjunto dos dez estudos (Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022; Halasa et al., 2023; Regino-Zamarripa et al., 2022; Han et al., 2020; Prozan et al., 2021; Kazancioglu et al., 2020) ($\rho = 0,127$; $p = 0,726$). Esse resultado é relevante porque afasta a hipótese de que estudos com amostras maiores e, portanto, potencialmente mais robustas apresentassem sistematicamente valores de RNL diferentes dos estudos com amostras menores, o que poderia indicar viés relacionado ao tamanho amostral nos resultados agregados.

Esses resultados devem ser interpretados com cautela: com apenas cinco estudos por grupo, o poder estatístico das análises é reduzido, e a comparação incide sobre medidas-resumo (médias ou medianas) de estudos com populações, critérios de gravidade e metodologias laboratoriais distintas, e não sobre dados de pacientes individuais. Assim, os testes aplicados devem ser entendidos como uma análise exploratória de caráter descritivo, e não como uma meta-análise formal ponderada por tamanho amostral e variância que exigiria acesso aos dados brutos ou, no mínimo, aos desvios-padrão e intervalos de confiança de cada estudo para um cálculo de efeito agregado mais robusto, com métodos como o de efeitos aleatórios (DerSimonian-Laird; DerSimonian e Laird, 1986) ou de efeitos fixos ponderados pelo inverso da variância.

5.5 Potencial da RNL como marcador auxiliar de triagem clínica

Os achados descritos nos tópicos anteriores permitem discutir o potencial da RNL como marcador auxiliar na diferenciação entre COVID-19 e influenza sob quatro aspectos complementares. Em primeiro lugar, a RNL mostrou-se elevada em ambos os grupos diagnósticos, com médias de $7,64$ (influenza) e $7,93$ (COVID-19) valores muito acima da faixa de referência considerada normal em adultos saudáveis (aproximadamente 1 a 3). Isso reforça o

papel da RNL como marcador de inflamação sistêmica e resposta imune desregulada em infecções respiratórias virais agudas de forma geral (Qun et al., 2020; Wang et al., 2022), mas não evidencia, isoladamente, uma capacidade de discriminar entre as duas etiologias virais com base nos dados agregados aqui analisados, achado corroborado pelo pequeno tamanho de efeito ($d = 0,162$) e pela ausência de significância estatística apresentados na Seção 6.4.

Em segundo lugar, a literatura apresenta achados conflitantes quanto à direção dessa diferença quando a comparação é feita dentro de uma mesma coorte, com o mesmo protocolo laboratorial (Kazancioglu et al., 2020; Liu et al., 2020; Fukui et al., 2022). Prozan et al. (2021), por exemplo, compararam diretamente pacientes com COVID-19, influenza e vírus sincicial respiratório atendidos no mesmo centro hospitalar e encontraram RNL mediana menor no grupo COVID-19 (4,5) do que no grupo influenza (7,5) um resultado que contraria a expectativa de que a COVID-19 cursaria com RNL mais elevada. Esse achado sugere que comparações realizadas dentro de um mesmo centro, com pacientes coletados no mesmo período e sob os mesmos critérios diagnósticos e analíticos, podem revelar diferenças que não são capturadas quando se comparam médias de estudos distintos, com populações, protocolos e períodos pandêmicos diferentes, como na análise realizada no Tópico 6.4. Isso indica que estudos de coorte único, com comparação direta e pareada entre os grupos diagnósticos, tendem a constituir evidência mais robusta para a avaliação do potencial discriminativo da RNL do que comparações indiretas entre estudos publicados separadamente.

Em terceiro lugar, os dois estudos que estratificaram os resultados por gravidade clínica (Oliveira et al., 2023; Terra et al., 2022) mostraram que a RNL variou muito mais em função da gravidade do quadro do que em função da doença de base: em Oliveira et al. (2023), a RNL passou de 6,30 nos casos moderados para 22,29 nos casos graves, um aumento de mais de três vezes; em Terra et al. (2022), de 7,43 nos sobreviventes para 12,63 nos não sobreviventes, um aumento de aproximadamente 70%. Essas variações são de magnitude muito superior à diferença observada entre os grupos COVID-19 e influenza como um todo (0,29, conforme a Tabela 7). Isso indica que a principal utilidade clínica da RNL parece residir na estratificação de risco e gravidade dentro de uma mesma doença — sendo, portanto, um indicador prognóstico mais consistente do que um indicador diagnóstico diferencial (Qun et al., 2020; Cheng et al., 2021; Zeng et al., 2021) —, e não necessariamente como ferramenta de diagnóstico diferencial

entre COVID-19 e influenza, que continua a depender de testes etiológicos específicos, como RT-PCR ou testes antigênicos, para confirmação diagnóstica.

Em quarto lugar, do ponto de vista da aplicabilidade clínica, é importante reconhecer as vantagens práticas da RNL, ainda que seu potencial discriminativo entre COVID-19 e influenza seja limitado pelos achados desta análise: trata-se de um parâmetro derivado do hemograma completo, exame amplamente disponível, de baixo custo, rápida execução e ausência de necessidade de reagentes ou equipamentos adicionais aos já utilizados rotineiramente em laboratórios clínicos e serviços de urgência e emergência (Peng et al., 2020; Rathod et al., 2022). Nesse sentido, a RNL pode ser útil como parte de um conjunto mais amplo de marcadores de triagem — combinada, por exemplo, a proteína C-reativa, D-dímero, saturação de oxigênio e escores clínicos de gravidade (Terra et al., 2022; Liu et al., 2020) — para apoiar decisões de estratificação de risco em pacientes com síndrome respiratória aguda, mesmo que não substitua a necessidade de confirmação etiológica específica.

Estudos prospectivos, com coleta padronizada de dados brutos por paciente e comparação direta e pareada entre os grupos diagnósticos, dentro de um mesmo centro e período (Prozan et al., 2021), são necessários para determinar com maior precisão o real potencial da RNL como marcador auxiliar de triagem na diferenciação entre COVID-19 e influenza, superando as limitações inerentes à análise de dados agregados de estudos publicados que caracterizam o presente trabalho.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1 RNL elevada em ambas as infecções, mas sem poder discriminativo isolado

Os resultados obtidos confirmam, em primeiro lugar, o pressuposto teórico de que tanto a covid-19 quanto a influenza cursam com elevação da RNL em relação aos valores de referência da população saudável. Esse achado está em linha com Peng et al. (2020), que demonstraram que pacientes com covid-19 apresentavam redução de leucócitos, linfócitos e plaquetas associada a aumento da RNL, e com Cai et al. (2020), que descreveram, em pacientes graves, aumento progressivo de leucócitos e neutrófilos acompanhado de redução dos linfócitos, padrão consistente com a elevação da RNL. No entanto, diferentemente do que a leitura inicial da literatura poderia sugerir, o presente estudo não encontrou diferença estatisticamente

significativa entre os grupos ($p > 0,05$ em todas as quatro comparações realizadas), com tamanho de efeito pequeno sobre a RNL reportada ($d = 0,162$). Esse padrão reforça a fragilidade da RNL isolada como discriminador etiológico quando comparações agregadas entre estudos ou coortes distintas são realizadas, questão aprofundada a seguir.

6.2 Direção da diferença: inconsistência entre os estudos

Um dos achados mais relevantes desta discussão é a inversão de sinal observada entre a RNL calculada (N/L) e a RNL reportada pelos autores originais, com $d = -0,626$ na primeira e $d = 0,162$ na segunda. Essa inconsistência espelha o que já havia sido descrito por Li et al. (2021), que, ao comparar 282 pacientes com covid-19 e 211 com influenza, verificaram valores de leucócitos e neutrófilos significativamente maiores no grupo influenza contrariando a hipótese de que a RNL seria necessariamente mais elevada na covid-19. De forma semelhante, Zhang et al. (2021), ao compararem 461 pacientes com covid-19 e 409 com influenza sazonal, descreveram diferenças de intensidade entre os grupos sem um padrão único e consistente.

Esses achados, somados ao resultado de Prozan et al. (2021) que, em comparação direta e pareada dentro de um mesmo centro hospitalar, encontraram RNL mediana menor na covid-19 (4,5) do que na influenza (7,5), sustentam a interpretação de que a direção da diferença de RNL entre as duas doenças não é universal, dependendo fortemente da população estudada, do momento da coleta e do desenho metodológico empregado, como já alertavam Fukui et al. (2022).

6.3 RNL como marcador de gravidade, não de etiologia

O terceiro eixo de discussão, já esboçado na Seção 6.5, merece ser aprofundado à luz do referencial teórico. Os dados de Oliveira et al. (2023) (RNL de 6,30 nos casos moderados para 22,29 nos graves) e de Terra et al. (2022) (7,43 nos sobreviventes para 12,63 nos não sobreviventes) mostram variações de magnitude muito superior à diferença entre etiologias (0,29). Isso corrobora a robusta literatura sobre RNL como marcador prognóstico da covid-19: Cheng et al. (2021) demonstraram associação independente entre RNL elevada e gravidade em estudo multicêntrico; Zeng et al. (2021), em coorte de 352 pacientes, verificaram que a RNL na admissão predizia deterioração clínica; Rathod et al. (2022) associaram o índice à gravidade e à mortalidade em estudo prospectivo indiano; e Sharif et al. (2021), em 425 pacientes

hospitalizados, relacionaram a combinação de linfopenia, leucocitose neutrofílica e trombocitopenia à mortalidade e à necessidade de ventilação mecânica.

Em conjunto, esses achados sustentam a conclusão de que a principal aplicabilidade clínica da RNL parece residir na estratificação de risco dentro de uma mesma doença, e não na diferenciação entre covid-19 e influenza o que também é coerente com o que Wang et al. (2022) descreveram para a influenza, ao demonstrarem que indivíduos sintomáticos apresentavam RNL basal mais elevada do que assintomáticos, evidenciando que o índice acompanha a intensidade da resposta do hospedeiro, e não necessariamente o agente etiológico.

6.4 Achados brasileiros no contexto internacional

Os cinco estudos brasileiros analisados (Oliveira et al., 2023; Farias et al., 2022; Sejópoles et al., 2023; Alagbe et al., 2024; Terra et al., 2022) apresentaram RNL média (7,93) muito próxima à observada nos estudos internacionais sobre influenza (7,64), reforçando a ideia de que a elevação do índice reflete um padrão inespecífico de resposta inflamatória a infecções respiratórias virais agudas, e não uma assinatura específica do SARS-CoV-2. Esse padrão é compatível com o que Yamasaki et al. (2022) descreveram em população brasileira, associando RNL elevada à maior gravidade da covid-19, e com os achados de Nascimento et al. (2021) e de Oliveira et al. (2023), que relacionaram o aumento de neutrófilos e a redução de linfócitos à pior evolução clínica em hospitais públicos do país.

19

O estudo conduzido em Manaus por Manaças et al. (2024), embora não tenha sido incluído nas Tabelas 3 e 4 por analisar exclusivamente pacientes críticos, reforça esse cenário ao investigar a RNL junto a outros índices derivados do hemograma (relação linfócito/monócito, plaqueta/linfócito e proteína C-reativa/linfócito) em uma população regionalmente representativa da heterogeneidade epidemiológica brasileira discutida na Introdução.

6.5 Limitações metodológicas e a discrepância entre RNL calculada e reportada

A divergência sistemática entre a RNL calculada a partir de médias/medianas agregadas e a RNL originalmente reportada pelos autores (Seção 6.3) constitui uma limitação central desta discussão. Do ponto de vista estatístico, essa discrepância é esperada, pois a razão entre médias populacionais não equivale à média das razões individuais fenômeno amplificado quando a distribuição dos linfócitos é assimétrica, como ocorre tipicamente em quadros de linfopenia.

Esse problema, já sinalizado por Han et al. (2020) e por Kazancioglu et al. (2020) ao reportarem grandes amplitudes de variação (por exemplo, 0,98–54 nesse último estudo), evidencia que a comparação de dados agregados publicados em vez de dados brutos por paciente introduz um viés metodológico relevante, coerente com a ressalva de Luo et al. (2020) de que a diferenciação entre covid-19 e influenza é mais robusta quando parâmetros laboratoriais são combinados e analisados no nível individual, e não isoladamente a partir de estatísticas-resumo de estudos distintos.

6.6 Importância e escassez de estudos brasileiros sobre influenza e hematologia

Um achado indireto, mas relevante desta pesquisa, diz respeito à própria composição da amostra de estudos: enquanto os cinco estudos sobre covid-19 (Seção 6.2) são todos de população brasileira, nenhum dos cinco estudos sobre influenza localizados e analisados (Seção 6.1) foi conduzido no Brasil os cinco têm origem em países de clima temperado do hemisfério norte (Estados Unidos, México, China, Israel e Turquia). Essa assimetria não é um artefato da estratégia de busca, mas reflete uma lacuna real da literatura: a produção científica nacional sobre marcadores hematológicos na covid-19 cresceu de forma expressiva durante a pandemia, impulsionada pela urgência sanitária e pelo volume de financiamento e publicações voltados ao SARS-CoV-2, ao passo que estudos equivalentes voltados especificamente à influenza em população brasileira permanecem escassos, apesar de a doença ser endêmica e de circulação sazonal recorrente no país.

Essa escassez tem implicações relevantes. Em primeiro lugar, o Brasil apresenta grande diversidade climática e epidemiológica regional do padrão sazonal mais definido no Sul e Sudeste à circulação praticamente contínua de vírus respiratórios em regiões equatoriais como a Amazônia, contexto já explorado no estudo de Manaças et al. (2024) em Manaus, o que dificulta a extrapolação direta dos valores de referência de RNL obtidos em países de clima temperado, cujos ciclos epidêmicos de influenza são mais concentrados e previsíveis. Em segundo lugar, a menor prioridade histórica conferida à confirmação etiológica da influenza fora de unidades sentinela de vigilância, somada à baixa frequência de testes específicos (RT-PCR ou antigênicos) na rotina assistencial fora de períodos de alerta epidemiológico, reduz a disponibilidade de coortes brasileiras com diagnóstico laboratorialmente confirmado e hemograma completo, condição essencial para estudos como o presente. Some-se a isso o fato

de que a influenza, por ser uma doença já incorporada ao calendário epidemiológico nacional, tende a gerar menor interesse editorial e menor senso de urgência científica do que doenças emergentes, o que também contribui para a escassez de publicações.

Assim, a ausência de estudos brasileiros sobre RNL na influenza representa tanto uma limitação para a comparabilidade direta dos achados deste trabalho quanto uma lacuna a ser preenchida por pesquisas futuras: a produção de evidências nacionais sobre o comportamento hematológico da influenza, nos moldes do que já vem sendo feito para a covid-19 (Yamasaki et al., 2022; Nascimento et al., 2021; Oliveira et al., 2023; Manaças et al., 2024), é necessária para validar a aplicabilidade da RNL como marcador auxiliar de triagem também no contexto epidemiológico brasileiro, e não apenas por extrapolação de dados obtidos em populações e climas distintos.

6.7 Síntese

Em síntese, os resultados deste estudo documental não sustentam a hipótese de que a RNL, isoladamente, seja capaz de diferenciar covid-19 de influenza de forma estatisticamente robusta — achado consistente com a inconsistência de direção observada em Li et al. (2021), Zhang et al. (2021) e Prozan et al. (2021). Por outro lado, os dados reforçam de forma consistente o valor da RNL como marcador de gravidade e prognóstico dentro de cada uma das duas doenças, em concordância com Cheng et al. (2021), Zeng et al. (2021), Rathod et al. (2022), Yamasaki et al. (2022) e Oliveira et al. (2023). Assim, no contexto brasileiro, a RNL deve ser compreendida não como ferramenta de triagem etiológica substitutiva de RT-PCR ou testes antigênicos, mas como parâmetro complementar de estratificação de risco clínico, integrado a outros marcadores inflamatórios e ao quadro clínico-epidemiológico do paciente — conclusão que confirma a proposição inicial da Seção 5.11 e aponta para a necessidade de estudos prospectivos com dados individuais pareados, como já recomendado na Seção 6.5.

21

7. CONCLUSÃO

Este estudo documental teve como objetivo avaliar a relação neutrófilo/linfócito (RNL) como marcador diferencial entre covid-19 e influenza, a partir da análise de dez artigos científicos já publicados sobre o tema, cinco referentes a cada uma das duas infecções. Os três objetivos específicos propostos foram cumpridos: a RNL foi recalculada, para cada estudo

selecionado, a partir das contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos constantes nos laudos de hemograma reportados (Seção 6.3); os valores calculados e os originalmente reportados pelos autores foram comparados estatisticamente entre os dois grupos diagnósticos, por meio do teste *t* de Welch, do teste de Mann-Whitney e do cálculo do tamanho de efeito (Seções 6.4 e 7); e os achados foram discutidos à luz do contexto epidemiológico brasileiro, evidenciando tanto a convergência dos estudos nacionais sobre covid-19 quanto a lacuna de estudos brasileiros sobre influenza (Seções 7.4 e 7.6).

O principal achado deste trabalho é que a RNL, isoladamente, não se mostrou capaz de diferenciar estatisticamente covid-19 de influenza a partir dos dados agregados analisados, resultado consistente em todas as quatro comparações realizadas ($p > 0,05$) e com tamanho de efeito pequeno sobre a RNL reportada. Mais relevante ainda, a direção da diferença entre os grupos se inverteu conforme se utilizou a RNL reportada pelos autores ou a RNL recalculada a partir das contagens absolutas, o que reforça a fragilidade de comparações baseadas em dados agregados de estudos distintos, com populações, protocolos e períodos diferentes.

Por outro lado, o estudo confirmou de forma consistente o valor da RNL como marcador de gravidade e prognóstico dentro de cada doença: as variações de RNL associadas à gravidade clínica ou ao desfecho, observadas nos próprios estudos brasileiros de covid-19 analisados, foram muito superiores à diferença observada entre as duas etiologias. Esse achado é coerente com a robusta literatura internacional e nacional sobre RNL e gravidade da covid-19 discutida no referencial teórico, e sugere que a principal aplicabilidade clínica do índice está na estratificação de risco dentro de uma mesma infecção, e não na diferenciação etiológica entre covid-19 e influenza — que continua a depender de testes específicos, como RT-PCR ou testes antigênicos.

Como limitações, destacam-se o número reduzido de estudos incluídos por grupo ($n = 5$), o uso de estatísticas agregadas publicadas em vez de dados brutos por paciente, a heterogeneidade metodológica entre os estudos quanto à forma de apresentação dos dados e a ausência de estudos brasileiros sobre influenza, o que restringiu a comparação direta entre as duas doenças em uma mesma população nacional. Diante disso, recomenda-se que pesquisas futuras busquem dados primários pareados de pacientes brasileiros com covid-19 e influenza, diagnosticados em um mesmo período e sob os mesmos critérios laboratoriais, de modo a permitir uma avaliação mais robusta do potencial da RNL como marcador auxiliar de triagem no contexto epidemiológico do país.

Ainda assim, por se tratar de um parâmetro de baixo custo, rápida obtenção e já disponível em qualquer hemograma completo, a RNL mantém relevância prática como componente de um conjunto mais amplo de marcadores de triagem clínica em serviços de urgência e emergência, especialmente em cenários de circulação simultânea de vírus respiratórios, comuns na realidade epidemiológica brasileira.

8.REFERÊNCIAS

1. ALAGBE, A. E. et al. Hemograms and serial hemogram-derived ratios in survivors and non-survivors of COVID-19 in Campinas, Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, n. 1, p. 14-21, 2024. DOI: 10.1016/j.htct.2022.11.003.
2. ASGHAR, M. S. et al. Comparative analysis of neutrophil to lymphocyte ratio and derived neutrophil to lymphocyte ratio with respect to outcomes of in-hospital coronavirus disease 2019 patients: a retrospective study. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 951556, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.951556.
3. CAI, Q. et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*, v. 75, n. 7, p. 1744-1752, 2020.
4. CHENG, J. et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor for severe COVID-19: evidence from a multicenter case-control study and meta-analyses. *Wiener Klinische Wochenschrift*, v. 133, p. 882-891, 2021. DOI: 10.1007/s00508-021-01917-9.
5. FAN, Y. et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2020.
6. FARIAS, J. P. et al. Leukocyte ratios are useful early predictors for adverse outcomes of COVID-19 infection. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 64, e73, 2022. DOI: 10.1590/S1678-9946202264073.
7. FUKUI, M. et al. Distinguishing between COVID-19 and influenza during the early stages by measurement of peripheral blood parameters. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022.
8. GUAN, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1708-1720, 2020.
9. HALASA, Natasha B. et al. Life-threatening complications of influenza vs coronavirus disease 2019 (COVID-19) in US children. *Clinical Infectious Diseases*, v. 76, n. 3, p. e280-e290, 2023. DOI: 10.1093/cid/ciac477.

10. HAN, Q. et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 34, n. 5, e23191, 2020. DOI: 10.1002/jcla.23191.
11. HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
12. KAZANCIOGLU, S. et al. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiology and Infection*, v. 148, e272, 2020. DOI: 10.1017/S095026882000271X.
13. LI, J. et al. Performance of diagnostic model for differentiating between COVID-19 and influenza: a 2-center retrospective study. *Journal of Medical Virology*, 2021.
14. LIU, S. et al. Risk stratification of hospitalized COVID-19 patients through comparative studies of laboratory results with influenza. *EClinicalMedicine*, v. 26, 100475, 2020. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100475.
15. LUO, X. et al. Differentiating diagnosis of COVID-19 or influenza in patients based on laboratory data during flu season. *Journal of Medical Virology*, 2020.
16. MA, A. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Critical Care*, v. 24, 288, 2020. DOI: 10.1186/s13054-020-03007-0.
17. MANAÇAS, L. R. A. et al. Evaluation of hematological changes and immune response biomarkers as a prognostic factor in critical patients with COVID-19. *PLOS ONE*, v. 19, n. 2, e0297490, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0297490.
18. OLIVEIRA, D. C. 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. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, n. 3, p. 330-337, 2023. DOI: 10.1016/j.htct.2022.05.007.
19. PENG, J. et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, cross-sectional study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020. DOI: 10.1002/jcla.23475.
20. PROZAN, L. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Scientific Reports*, v. 11, 21519, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-00927-x.
21. QIN, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.
22. QIU, W. et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio can be the predictor of prognosis for COVID-19 Omicron BA.2 infected patients. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 1065345, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1065345.

23. QUN, S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratios are closely associated with the severity and course of non-mild COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2160, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02160.
24. RATHOD, B. D. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity and mortality in coronavirus disease 2019: prospective study from Central India. *Cureus*, v. 14, n. 3, e23696, 2022. DOI: 10.7759/cureus.23696.
25. REGINO-ZAMARRIPA, N. E. et al. Differential leukocyte expression of IFITM1 and IFITM3 in patients with severe pandemic influenza A(H1N1) and COVID-19. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2022. DOI: 10.1089/jir.2022.0036.
26. SEJÓPOLES, M. D. et al. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon*, v. 9, n. 6, e16964, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16964.
27. SHARIF, M. et al. Early hematological indicators of severe COVID-19 disease in hospitalized patients: data from a South Asian population. *International Journal of Laboratory Hematology*, v. 43, 2021. DOI: 10.1111/ijlh.13533.
28. SINGH, Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as markers for predicting the severity in COVID-19 patients: a prospective observational study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 25, n. 8, p. 847-852, 2021. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23906.
29. TERRA, P. O. C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and D-dimer are biomarkers of death risk in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Health Science Reports*, v. 5, n. 2, e514, 2022. DOI: 10.1002/hsr2.514.
30. WANG, G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker in predicting influenza susceptibility. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, 1003380, 2022. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1003380.
31. YAMASAKI, Y. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *São Paulo Medical Journal*, v. 140, n. 1, p. 81-86, 2022. DOI: 10.1590/1516-3180.2021.0298.R1.27052021.
32. YAN, X. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective crosssectional study. *Journal of Medical Virology*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26061.
33. ZENG, Z. Y. et al. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, 80, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-05796-3.

34. ZHANG, B. et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 7, 157, 2020. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157.
35. ZHANG, J. et al. Platelet-driven coagulopathy in COVID-19 patients: in comparison to seasonal influenza cases. *Experimental Hematology & Oncology*, v. 10, 34, 2021. DOI: 10.1186/s40164-021-00228-z.