

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Matheus Carvalho Alves Nogueira

**AVALIAÇÃO DE ESCORES DE RISCO PARA A PREDIÇÃO DE MORTALIDADE
EM PACIENTES COM COVID-19 ADMITIDOS EM UNIDADES DE TERAPIA
INTENSIVA DE HOSPITAIS BRASILEIROS**

Belo Horizonte
2023

Matheus Carvalho Alves Nogueira

**AVALIAÇÃO DE ESCORES DE RISCO PARA A PREDIÇÃO DE MORTALIDADE
EM PACIENTES COM COVID-19 ADMITIDOS EM UNIDADES DE TERAPIA
INTENSIVA DE HOSPITAIS BRASILEIROS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Milena Soriano Marcolino

Co-orientadores: Profa. Dra. Magda Carvalho Pires
Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre
Júnior

Belo Horizonte
2023

N778a Nogueira, Matheus Carvalho Alves.
Avaliação de escores de risco para a predição de mortalidade em pacientes com COVID-19 admitidos em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais brasileiros [recursos eletrônicos]. / Matheus Carvalho Alves Nogueira. - - Belo Horizonte: 2023.
92 f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.
Coorientador (a): Magda Carvalho Pires ; Vandack Alencar Nobre Júnior.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Mortalidade. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Unidades de Terapia Intensiva. 5. Prognóstico. 6. Fatores de Risco. 7. Estudos Retrospectivos. 8. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Pires, Magda Carvalho. III. Nobre Júnior, Vandack Alencar. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 506



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DE ESCORES DE RISCO PARA A PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM COVID-19 ADMITIDOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAIS BRASILEIROS"

MATHEUS CARVALHO ALVES NOGUEIRA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 25 de abril de 2023, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROF. JORGE IBRAIN FIGUEIRA SALLUH

INSTITUTO D'OR PESQUISA E ENSINO

PROFA. CECILIA GÓMEZ RAVETTI

UFMG

PROFA. MAGDA CARVALHO PIRES – Coorientadora

UFMG

PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR – Coorientador

UFMG

PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 25 de abril de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Ibrain Figueira Salluh, Usuário Externo**, em 25/04/2023, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Magda Carvalho Pires, Professora do Magistério Superior**, em 25/04/2023, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Gomez Ravetti, Professora do Magistério Superior**, em 26/04/2023, às 14:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 20:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 28/04/2023, às 12:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2213971** e o código CRC **464B4D81**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha mais sincera gratidão a todo o time de colaboradores que fizeram e ainda fazem parte do Registro Brasileiro de Covid-19: todos os estudantes de graduação, pesquisadores e profissionais de saúde que, de alguma forma, contribuíram diretamente para o sucesso da minha pesquisa e enfrentaram juntos a maior crise de saúde pública da nossa época.

À minha orientadora, professora Milena Soriano Marcolino, profissional exemplar e pesquisadora dedicada, que me acolheu desde o início nesta equipe incrível e que, com sua sabedoria, foi fundamental para que eu desse cada passo sem maiores percalços.

À minha co-orientadora, professora Magda Carvalho Pires, nossa guia para o entendimento e formulação da estatística, juntamente com o pesquisador Lucas Emanuel Ferreira Ramos.

Ao meu co-orientador, professor Vandack Alencar Nobre Júnior, que, com seu brilhantismo e suas valorosas contribuições, enriqueceu muito o valor deste trabalho.

Agradeço, ainda, ao Programa de Pós-Graduação de Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, pedra fundamental para a pesquisa brasileira e para a construção de conhecimento sobre doenças muitas vezes negligenciadas em nosso país e no mundo. E ao SUS, que com sua resiliência, impediu uma tragédia ainda maior em nosso país.

Por fim, gostaria de expressar minha imensa gratidão à minha família, em especial minha mãe Marli, meu pai Laudeci e meu irmão Lucas, companheiros da vida em todas as fases da minha jornada acadêmica. Seu amor, suporte e incentivo foram essenciais para que eu pudesse superar os desafios e alcançar mais esta conquista.

RESUMO

Introdução: A pandemia de covid-19 trouxe diversos desafios para os sistemas de saúde do mundo todo. Entre eles, prever quais pacientes possuem maior risco de complicações graves. Diversos escores de risco já foram testados para este fim, inclusive no ambiente de terapia intensiva, a grande maioria deles com importantes limitações metodológicas. O desempenho do escore de risco de mortalidade ABC₂-SPH, desenvolvido e validado no Brasil, nunca foi testado exclusivamente em um subgrupo de pacientes com covid-19 internados na unidade de terapia intensiva (UTI). **Objetivos:** Avaliar o desempenho do escore ABC₂-SPH para prever a mortalidade hospitalar em pacientes com covid-19 quando usado na admissão na UTI e comparar seu desempenho com o de outros escores (SOFA, SAPS-3, NEWS2, Escore de Mortalidade 4C, SOARS, CURB-65, CHA2DS2-VASc modificado e um escore de gravidade desenvolvido especificamente para covid-19 por Altschul). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva. Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) consecutivos com covid-19 confirmada laboratorialmente, internados nas UTIs de 25 hospitais em 17 cidades brasileiras, entre 4 de outubro de 2020 e 13 de março de 2022. O desempenho geral dos escores foi avaliado por meio do escore de Brier, e a discriminação de cada modelo foi descrita pela área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC), com os intervalos de confiança de 95%. Calculou-se também os valores preditivos positivo e negativo de cada um dos escores para o desfecho morte. O ABC₂-SPH foi utilizado como escore de referência para todas as comparações, as quais foram realizadas pelo método de correção de Bonferroni. **Resultados:** No período do estudo, 3037 pacientes foram incluídos, com mortalidade hospitalar de 50,0%. O ABC₂-SPH teve área sob a curva

de 0,716 (IC 95% 0,693 - 0,738), superior aos escores CURB65, SOFA, NEWS2, SOARS e CHA2DS2-VASc modificado. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o ABC₂-SPH e os escores SAPS-3, 4C Score e o novo escore de gravidade proposto por Altschul. **Conclusões:** Os escores avaliados, incluindo alguns rotineiramente utilizados, apresentaram performances de insatisfatória a moderada para prever a mortalidade hospitalar de pacientes com covid-19 grave no momento da admissão na UTI, com áreas sob a curva variando de 0,605 a 0,716. O ABC₂-SPH, entretanto, foi em números absolutos aquele com a maior área sob a curva, sendo estatisticamente superior, de maneira significativa, a cinco dos escores testados. Entretanto, para que se obtenha uma acurácia excelente, é provável que um novo escore tenha que ser desenvolvido para esse subgrupo específico de pacientes.

Palavras-chave (6): mortalidade; covid-19; sars-cov-2; unidade de terapia intensiva; prognóstico; fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: The covid-19 pandemic has brought many challenges to healthcare systems around the world; among them, to predict which patients have a greater chance of serious complications. Several risk scores have already been tested for this purpose, including in the intensive care setting, but often with methodological limitations. The performance of the risk score developed and validated in Brazil, the ABC₂-SPH, had never been tested before specifically in this subgroup of covid-19 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU). **Objectives:** To assess the accuracy of the ABC₂-SPH score when used upon admission to the ICU to predict in-hospital mortality of covid-19 patients, and to compare its performance with that of other scores (SOFA, SAPS-3, NEWS2, 4C Mortality Score, SOARS, CURB-65, modified CHA₂DS₂-VASc, and a novel severity score proposed by Altschul). **Methods:** Retrospective cohort study. Consecutive adult patients (≥ 18 years) with laboratory-confirmed covid-19, admitted to the intensive care units (ICUs) of 25 hospitals in 17 Brazilian cities, between October 4, 2020, and March 13, 2022, were enrolled. Overall performance of the scores was evaluated using the Brier score, and the discrimination of each model was described by the Area under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC), with their confidence intervals of 95%. Positive and negative predictive values derived from risk scores for the outcome of death were also calculated. ABC₂SPH was used as the reference score for every comparisons, which were performed by using the Bonferroni method of correction. **Results:** A total of 3,037 patients were included in the final analysis, with an in-hospital mortality of 50,0%. ABC₂-SPH had an area under the curve of 0.716 (95% CI 0.693 - 0.738), higher than CURB65, SOFA, NEWS2, SOARS, and modified

CHA2DS2-VASc scores. There was no statistically significant difference between ABC₂-SPH and SAPS-3, 4C Score, and the novel severity score proposed by Altschul. **Conclusions:** The evaluated scores, including some routinely used, performed poorly to moderately to predict in-hospital mortality of patients with severe COVID-19 at the time of ICU admission, with areas under the curve ranging from 0.605 to 0.716. The ABC₂-SPH, however, was, in absolute numbers, the one with the largest area under the curve, being statistically significantly superior to five of the scores tested, as mentioned above. However, in order to obtain excellent accuracy, it is likely that a new score will have to be developed for this specific subgroup of patients.

Keywords (6): mortality; covid-19; sars-cov-2; intensive care unit; prognosis; risk factors.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Exemplo de uma curva de calibração | 33 |
| Figure 1. Flowchart of COVID-19 patients included in the study | 56 |
| Figure 2. Discrimination of ABC ₂ -SPH and other scores in this cohort | 63 |
| Figure 3A. Calibration of ABC ₂ -SPH | 65 |
| Figure 3B. Calibration of SAPS3 | 65 |
| Figure 3C. Calibration of 4C Score | 66 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Itens do <i>Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prediction Or Diagnosis</i> | 29 |
| Quadro 2. Escores avaliados neste estudo | 36 |
| Table 1. Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to hospital with COVID-19 | 61 |
| Table 2. Discrimination ability for each score applied in the database of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit | 63 |
| Table 3. Comparison between ABC ₂ -SPH and other scores | 64 |
| Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to hospital with COVID-19 - including non-missing cases | 80 |
| Supplementary Table 2. Discrimination ability for each score applied in the database of covid-19 patients admitted to the intensive care unit between March 1, 2021, and April 30, 2021 | 82 |
| Supplementary Table 3. Deaths according to age group | 82 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT: ataque isquêmico transitório

AVC: acidente vascular cerebral

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

IC: intervalo de confiança

IMC: índice de massa corporal

irpm: incursões respiratórias por minuto

NEWS₂: *National Early Warning Score 2*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: proteína C reativa

pCO₂: pressão parcial de gás carbônico

pO₂: pressão parcial de oxigênio

PROBAST: *Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool*

PVHIV: pessoas que vivem com HIV

RNI: razão normatizada internacional

RT-PCR: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase

SAPS-3: *Simplified Acute Physiology Score III*

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

SpO₂: saturação parcial de O₂

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TVP: trombose venosa profunda

TRIPOD: *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prediction Or Diagnosis*

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VM: ventilação mecânica

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 14 |
| 2. INTRODUÇÃO | 16 |
| 3. REFERENCIAL TEÓRICO | 19 |
| 3.1 Covid-19 | 19 |
| 3.1.1 Epidemiologia | 19 |
| 3.1.2 Virologia e vias de transmissão | 20 |
| 3.1.3 Manifestações clínicas | 21 |
| 3.1.4 Complicações | 23 |
| 3.1.5 Fatores de risco para gravidade e mortalidade por covid-19 | 26 |
| 3.2 Escores de risco | 28 |
| 3.2.1 Desenvolvimento de escores prognósticos | 28 |
| 3.2.2 Escores de risco na covid-19 | 33 |
| 4. OBJETIVOS | 41 |
| 4.1 Objetivo geral | 41 |
| 4.2 Objetivos específicos | 41 |
| 5. MATERIAIS E MÉTODOS | 42 |
| 5.1 Desenho do estudo | 42 |
| 5.2 Critérios de inclusão | 43 |
| 5.3 Critérios de exclusão | 43 |
| 5.4 Coleta de dados | 43 |
| 5.5 Análise estatística | 45 |
| 5.6 Aspectos éticos | 46 |
| 6. ARTIGO (RESULTADOS E DISCUSSÃO) | 47 |
| 7. COMENTÁRIOS DA BANCA EXAMINADORA | 83 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 84 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 85 |

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A pandemia de covid-19 trouxe muitos desafios para os sistemas de saúde do mundo todo. Dentro de poucos meses, hospitais foram tomados por pacientes com sintomas gripais, cuja gravidade e desfechos eram muito variados: desde casos assintomáticos até pacientes críticos, dos quais muitos faleciam.

Nesse contexto, diversas iniciativas foram tomadas por profissionais de saúde, gestores e cientistas do mundo todo com o intuito de entender melhor a doença, limitar o número de casos e aumentar a capacidade resolutiva do sistema de saúde. O produto de um desses esforços foi o Registro Brasileiro de Covid-19, uma coorte multicêntrica nacional criada em março de 2020 para levantar dados sobre a doença em nosso país, reunindo 37 hospitais de 17 cidades e cinco estados diferentes.

Meu envolvimento com o projeto se deu já no seu primeiro mês, quando atuei como coordenador de centro de estudo (sendo responsável pela coleta e auditoria

dos dados) na Rede Mater Dei. Esta rede de hospitais privados de Belo Horizonte contava com três unidades hospitalares diferentes (Contorno, Santo Agostinho e Betim-Contagem), e foi responsável pela coleta dos dados de 603 pacientes, de um total de 7737 participantes no Registro.

A partir dos dados obtidos pelo Registro Brasileiro de covid-19, nosso grupo de pesquisa criou o escore de risco de mortalidade intrahospitalar ABC₂-SPH, o primeiro escore de risco para covid-19 desenvolvido no Brasil, com ótimos resultados (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021). Este escore foi desenvolvido e validado para ser aplicado no momento da admissão hospitalar dos pacientes com covid-19 em geral, sejam eles internados em ambiente de enfermaria ou de terapia intensiva.

A ideia deste estudo veio à tona quando, em um dos hospitais participantes do Registro Brasileiro de Covid-19, observou-se que o uso do escore *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS-3) como um dos indicadores de controle de qualidade na unidade de terapia intensiva (UTI) estava subestimando de maneira considerável a mortalidade dos pacientes. O escore SAPS-3 pode variar de 0 a 217 pontos, e a probabilidade de óbito no hospital é estimada de acordo com equações personalizadas especificamente para cada região geográfica (METNITZ *et al.*, 2005; MORENO *et al.*, 2005). Entre primeiro de janeiro de 2021 e 30 de junho de 2021, a pontuação média do SAPS-3 entre os pacientes com covid-19 na UTI do referido hospital foi de 53,1 pontos. Essa pontuação está relacionada a uma mortalidade prevista de 25,3%. A mortalidade observada no mesmo período, no entanto, foi bem maior, 59,8%.

Como um dos participantes da coorte multicêntrica, essa percepção inicial foi o gatilho para a questão de pesquisa do presente estudo: o ABC₂-SPH, que é um escore de risco de mortalidade desenvolvido e validado usando dados de pacientes brasileiros à admissão hospitalar, teria melhor desempenho que o SAPS-3 para essa população específica de pacientes criticamente enfermos internados em UTI?

Assim, seria necessário conduzir um novo estudo para responder à seguinte pergunta: o ABC₂-SPH apresenta boa acurácia quanto é aplicado em pacientes à admissão na UTI?

2. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foi descoberto um vírus emergente, mais especificamente um subtipo de coronavírus, nomeado como SARS-CoV-2, responsável pela covid-19. Devido à sua alta taxa de infectividade, aliada às atividades de um mundo globalizado, houve rápida disseminação do mesmo, sendo declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2020).

Desde então, a covid-19 foi responsável por centenas de milhares de mortes no Brasil e milhões de mortes ao redor do mundo, além de acarretar custos crescentes e rápido colapso de sistemas de saúde (WHO, 2021; LEMOS *et al.*, 2020; SILVA, PENA, 2021). Uma avaliação rápida e eficiente do prognóstico da covid-19 em cada paciente é importante para definir sua alocação e fluxo dentro do serviço de saúde, bem como permitir a identificação mais precoce dos pacientes com maior risco de evolução desfavorável, possibilitando a elaboração de um plano de cuidado mais apropriado e seguro.

O escore ABC₂-SPH foi desenvolvido e validado por meio de dados obtidos a partir do Registro Brasileiro de Covid-19, um estudo observacional multicêntrico que envolve ao todo 37 hospitais em 17 cidades brasileiras, sendo 25 destes, centros de referência para COVID-19. O escore foi submetido a uma validação externa temporal e também a uma validação externa independente em colaboração com o Hospital Universitário Vall d'Hebron (Barcelona, Espanha) (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021).

Os escores desenvolvidos previamente haviam se baseado em coortes pequenas, com alto risco de viés e poucos desfechos analisados, além de apresentarem modelos de derivação e validação pouco claros. Ademais, nenhum

deles havia incluído pacientes de países de renda baixa e média, como os da América Latina, um dos focos mais importantes da pandemia de COVID-19 (GUPTA, RISHI K. *et al.*, 2020).

O ABC₂-SPH foi desenvolvido e validado usando metodologia rigorosa, seguindo as orientações das iniciativas *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prediction or Diagnosis (TRIPOD)* (COLLINS *et al.*, 2015; MOONS *et al.*, 2015) e *Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST)* (WOLFF *et al.*, 2019). Simples e de fácil obtenção, ele utiliza dados obtidos à admissão hospitalar e é composto por sete itens: idade (**age**), ureia (**blood urea nitrogen**), número de comorbidades, proteína **C** reativa, relação SpO₂/FiO₂, plaquetas e frequência cardíaca (**heart rate**). O ABC₂-SPH se mostrou confiável em estimar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com covid-19, com área sob a curva ROC de 0,844 (IC 95% 0,829 - 0,859) e calibração adequada na coorte de validação brasileira (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021).

Para que possa ser utilizado em momento diferente daquele para o qual foi originalmente desenvolvido, um escore deve ser validado neste novo contexto. Dessa forma, para ser utilizado em pacientes admitidos em UTI, o ABC₂-SPH precisa ser validado para esse subgrupo específico. Trata-se de pacientes em média mais graves e, por conseguinte, com maior mortalidade, além de nem sempre provirem diretamente da comunidade. Ou seja, diferentemente das coortes originais de derivação e validação do ABC₂-SPH, parte dos dados não seriam coletados à admissão hospitalar, passando a ser referência a admissão na UTI (COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators, 2021).

Assim, este projeto teve como objetivo avaliar o desempenho do escore ABC₂-SPH como preditor de mortalidade em pacientes com covid-19 internados em

UTI, a partir dos dados obtidos no momento da admissão nesta unidade, além de comparar sua acurácia com a de outros escores: *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (GERSHENGORN *et al.*, 2022; JONES, ALAN E.; TRZECIAK; KLINE, 2009; SEYMOUR *et al.*, 2016; SINGER *et al.*, 2016), SAPS-3 (METNITZ *et al.*, 2005, 2021; MORENO *et al.*, 2005), *National Early Warning Score 2* (NEWS2) (COVINO *et al.*, 2020; LIM, WAN TIN *et al.*, 2019; NICE, 2017), Escore de Mortalidade 4C (ALETREBY *et al.*, 2022; KNIGHT *et al.*, 2020), SOARS (CHUA *et al.*, 2021), CURB-65 (ARTERO *et al.*, 2021; LIM, W. S. *et al.*, 2003; NETO *et al.*, 2021), CHA2DS2-VASc modificado (GUNDUZ *et al.*, 2021) e um novo escore de gravidade proposto por Altschul (ALTSCHUL *et al.*, 2020).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Covid-19

3.1.1 Epidemiologia

Desde que surgiram os primeiros casos na China, a covid-19 se espalhou de maneira rápida para todos os continentes. Em menos de um mês após a identificação do vírus, a OMS classificou a doença como uma emergência global, e declarou pandemia no dia 11 de março de 2020. Desde então, centenas de milhões de casos já foram registrados no mundo inteiro, com milhões de óbitos (*COVID-19 Map*).

Para além dos casos oficialmente registrados, alguns estudos apontam para a possibilidade de subnotificação significativa do número de infecções. Estudos de soroprevalência apontaram para um possível número até dez vezes maior que os casos notificados, (CLARKE *et al.*, 2022; HAVERS *et al.*, 2020; STRINGHINI *et al.*, 2020), reforçando a importância da doença e sua dimensão mundial.

No Brasil, o primeiro caso registrado ocorreu na cidade de São Paulo/SP, no dia 26 de fevereiro de 2020: era um homem de 61 anos proveniente da região da Lombardia, na Itália, um país que, à época, já sofria um surto de grandes proporções (UNASUS, 2020). Desde então, o Brasil já conta, em março de 2023, com mais de 700 mil mortes e 37 milhões de casos, sendo o segundo do mundo em número de mortes e o quinto em número de casos (*WHO Coronavirus dashboard*).

3.1.2 Virologia e vias de transmissão

A covid-19 é causada pelo SARS-CoV-2, um betacoronavírus envelopado de RNA positivo da família Coronaviridae que apresenta um sequenciamento genético muito semelhante a outro vírus causador de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o SARS-CoV-1 (80% de similaridade), e ainda mais próximo de um coronavírus encontrado em morcegos, o RaTG13 (96,2% de similaridade). A entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro é mediada pela proteína *spike* (S), que se liga ao seu receptor-alvo, localizado na enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), presente em células de vários tecidos humanos, o que justifica a ampla gama de sintomas encontrados em pacientes com covid-19 (CEVIK *et al.*, 2020).

A principal via de transmissão da covid-19 é por meio de gotículas respiratórias pessoa-a-pessoa, geradas por meio da fala, espirros ou tosse, especialmente quando o contato ocorre numa distância inferior a dois metros. A infecção também pode ocorrer, de modo menos importante, por meio de mãos contaminadas por essas secreções ou por partículas virais presentes em superfícies contaminadas, quando levadas aos olhos, nariz ou boca.

É descrita também a possibilidade de transmissão por meio de aerossóis, que podem permanecer em suspensão no ar por um período prolongado, embora sua importância para a pandemia ainda seja incerta (KLOMPAS; BAKER; RHEE, 2020). Da mesma forma, a presença do SARS-CoV-2 já foi detectada em espécimes não respiratórios, como sêmen, fezes, sangue e secreção ocular, mas sua importância para a cadeia de transmissão também é incerta (LI, DIANGENG *et al.*, 2020; WANG, WENLING *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020).

O potencial de transmissibilidade da covid-19 começa até mesmo antes do início do desenvolvimento dos sintomas (período pré-sintomático), atingindo seu pico nos primeiros sete a dez dias de infecção, quando são encontradas as maiores cargas virais no trato respiratório dos pacientes (JONES, TERRY C. *et al.*, 2021; ZOU *et al.*, 2020). A maioria destes estudos, entretanto, foi realizada no primeiro ano da pandemia. Estudos mais recentes, incluindo casos da variante Ômicron, indicaram que as maiores cargas virais (e, por consequência, maior transmissibilidade) ocorrem um pouco mais tardiamente, por volta de três a seis dias após o início dos sintomas (BOUTON *et al.*, 2022).

3.1.3 Manifestações clínicas

Entre a totalidade dos casos de covid-19, há uma grande heterogeneidade em termos de gravidade da apresentação clínica. Uma grande revisão sistemática, com um espaço amostral superior a um milhão de indivíduos e que incluiu 61 estudos - 43 que usaram reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) e 18 que usaram testes sorológicos para detecção de anticorpos - publicada antes da introdução das vacinas, mostrou que até um terço dos casos eram assintomáticos (ORAN; TOPOL, 2021). Apesar disso, mesmo pacientes considerados assintomáticos podem apresentar alterações objetivas em exames de imagem ou de laboratório, embora sem grande relevância clínica. Por exemplo, um estudo da China com 24 pacientes assintomáticos mostrou que 50% deles apresentavam alterações tomográficas, como infiltrado em vidro fosco (HU *et al.*, 2020). Outro estudo, também chinês, com 55 pacientes assintomáticos, identificou evidências tomográficas de pneumonia em 67% deles. Apenas dois pacientes desenvolveram hipoxemia, mas todos se recuperaram (WANG,

YANRONG *et al.*, 2020). Em uma outra coorte, de um total de 684 pacientes com RT-PCR positivo, 64 pacientes se mantiveram assintomáticos durante todo o seguimento. Destes, 48 (75%) apresentaram alguma alteração tomográfica (em sua maior parte em vidro fosco, bilaterais e periféricas) (UYSAL *et al.*, 2021).

Com relação aos casos sintomáticos, o tempo de incubação da covid-19 é de até 14 dias, com a maioria dos casos se manifestando de quatro a cinco dias após a exposição (GUAN *et al.*, 2020; WU, YU *et al.*, 2022). Entre os sintomas mais frequentes, estão: tosse, febre, mialgia, cefaleia, dispneia, dor de garganta, diarreia, náuseas, vômitos, anosmia, ageusia, rinorreia e/ou congestão nasal, calafrios, fadiga, confusão mental e dor torácica. Sintomas leves de vias aéreas superiores (congestão nasal e espirros, por exemplo) parecem ser mais comuns nos casos causados pelas variantes Delta e Ômicron (MENNI *et al.*, 2022).

A gravidade do quadro pode variar, desde quadros leves e oligossintomáticos até casos graves, com necessidade de internação em terapia intensiva e risco de óbito. Em um estudo realizado na China, nos primeiros meses da pandemia, a maioria dos casos (81%) foram considerados leves (sem pneumonia ou com pneumonia leve), 14% foram considerados graves (dispneia, frequência respiratória ≥ 30 irpm, $spO_2 \leq 93\%$, $pO_2/FiO_2 < 300$, e/ou infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de 24 a 48 horas), e 5% considerados críticos (insuficiência respiratória, choque séptico, e/ou disfunção orgânica múltipla), com uma mortalidade geral de 2,3% (WU, ZUNYOU; MCGOOGAN, 2020).

Estudos realizados em 2020, antes do início da vacinação contra a doença, estimavam que em até 20% dos casos os pacientes apresentavam necessidade de hospitalização (RICHARDSON *et al.*, 2020; WU, ZUNYOU; MCGOOGAN, 2020). Destes, até 25% eram admitidos em UTI; ou seja, cerca de 5% a 8% do total de

infectados eram pacientes críticos (GRASSELLI *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; WU, ZUNYOU; MCGOOGAN, 2020; YANG *et al.*, 2020).

Posteriormente, o surgimento de vacinas eficazes em reduzir casos graves e óbitos atenuou estes números de forma consistente, com reduções na proporção de pacientes admitidos em UTI e de até 95% no número de casos sintomáticos (POLACK *et al.*, 2020).

3.1.4 Complicações

A principal complicação dos pacientes com covid-19 grave, internados em UTI, é a SDRA. O tempo mediano de instalação da dispneia, após o início dos sintomas, é de 6,5 dias para pacientes críticos e 2,5 dias para pacientes não críticos. A partir do início da dispneia, o desenvolvimento de SDRA é mais rápido (mediana de 2,5 dias após o início da dispneia) (WANG, DAWEI *et al.*, 2020).

Uma grande série de casos estadunidense com 5700 pacientes hospitalizados verificou que 20,4% destes tinham saturação de oxigênio inferior a 90% à admissão, 27,8% necessitaram de oxigênio suplementar no momento da triagem e 12,2% de ventilação mecânica (VM) em algum momento da internação (RICHARDSON *et al.*, 2020).

Além disso, casos graves de covid-19 estão associados a diversas outras complicações além das pulmonares. Entre as complicações cardíacas, os danos causados pelo SARS-CoV-2 podem ser diretos ou indiretos, e incluem: lesão miocárdica, síndrome coronariana aguda, cardiomiopatia, *cor pulmonale* agudo, arritmias, e até mesmo choque cardiogênico (GUPTA, AAKRITI *et al.*, 2020).

No estudo publicado com base nos dados do Registro Nacional de Covid-19, de um total de 2037 pacientes, infarto agudo do miocárdio ocorreu em 0,9% dos

pacientes, tendo sido de maneira estatisticamente superior naqueles que foram a óbito (2,1% vs 0,5%, $p = 0,003$) (MARCOLINO; ZIEGELMANN; *et al.*, 2021). Em coorte multicêntrica da cidade de Nova York, 6% dos 4250 pacientes apresentavam prolongamento (> 500 ms) do intervalo QT corrigido à admissão (RICHARDSON *et al.*, 2020). Já a cardiomiopatia (definida como nova disfunção sistólica do ventrículo esquerdo associada a evidências de hipoperfusão tecidual) atingiu 33% dos pacientes críticos de uma coorte estadunidense (ARENTZ *et al.*, 2020).

Em uma revisão sistemática com metanálise de 22 estudos envolvendo 4157 pacientes, as alterações cardíacas com maior incidência foram: arritmias (10,1%), insuficiência cardíaca (22,2%) e lesão miocárdica (17,9%) (POTERE *et al.*, 2020).

As alterações cardíacas podem perdurar por mais tempo, conforme demonstrou uma coorte com 148 pacientes, dos quais 54% apresentavam anormalidades cardíacas em ressonância magnética realizada após a alta (cicatriz de miocardite em 26%, doença isquêmica em 22%, e ambas em 6%) (KOTTECHA *et al.*, 2021).

Outra grande preocupação em pacientes críticos são as complicações neurológicas. Elas parecem ser mais comuns nos pacientes com covid-19 grave do que naqueles com a forma não grave da doença (MAO *et al.*, 2020). Entre as manifestações mais comuns, se destacam alterações do olfato (59%), alterações do paladar (56%), mialgia (25%) e cefaleia (20%), de acordo com uma revisão sistemática de 37 estudos observacionais (NEPAL *et al.*, 2020). A infecção por covid-19 também pode se associar a eventos como paralisia de Bell, meningoencefalite e síndrome de Guillain-Barré. Em um estudo que incluiu duas coortes (uma do Reino Unido e outra da Espanha), a razão de incidência padronizada (ou seja, a razão entre a incidência observada nos infectados por

covid-19 e a incidência esperada na população geral) para essas três condições foram, respectivamente: 1,33 (IC 95% 1,02-1,74), 6,89 (IC 95% 3,82-12,44) e 3,53 (IC 95% 1,83-6,77) (LI, XINTONG *et al.*, 2022). Encefalopatia está presente em algum ponto do curso da doença em 32% dos pacientes hospitalizados por covid-19, estando associada a desfechos piores (LIOTTA *et al.*, 2020). *Delirium* especificamente, por sua vez, está presente à admissão em 24% dos pacientes admitidos por covid-19, e em 32% ao longo da internação, também associando-se a maior mortalidade (SHAO *et al.*, 2021). Além disso, pacientes com covid-19 grave em VM precisam de doses maiores que o habitual de sedação em pacientes intubados por outros motivos (HELMS *et al.*, 2020).

Outra complicação muito temida e potencialmente grave em pacientes com covid-19 é o tromboembolismo venoso, mesmo em pacientes em uso de profilaxia. Diversas anormalidades presentes na doença, que se encaixam em todos os componentes da tríade de Virchow (lesão endotelial, estase e estado de hipercoagulabilidade) são responsáveis por esse processo. Em uma metanálise de 19 estudos com um total de 1599 pacientes críticos de COVID-19, a prevalência de tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) foi de 28,4%, 25,6% e 16,4%, respectivamente. Considerando apenas estudos em que todos os pacientes receberam trombopprofilaxia, as prevalências encontradas para TEV, TVP e TEP foram de 30,1%, 27,2% e 18,3%, respectivamente (WU, CHANGGANG *et al.*, 2021).

Lesão renal aguda com necessidade de terapia substitutiva renal afetou de 15 a 30% dos pacientes críticos em coortes prospectivas (CUMMINGS *et al.*, 2020; MURTHY *et al.*, 2021). Complicações gastrointestinais também parecem ser mais comuns em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por covid-19

do que em pacientes com SRAG por outras causas, como elevação de aminotransferases (55% vs. 27%, $p < 0,001$), íleo adinâmico (48% vs. 22%, $p < 0,001$) e isquemia mesentérica (4% vs. 0%, $p = 0,04$) (MOHEB *et al.*, 2020).

3.1.5 Fatores de risco para gravidade e mortalidade por covid-19

Ao longo da pandemia por covid-19, vários fatores de risco para óbito foram apontados. A tríade epidemiológica clássica dita que a ocorrência da doença depende de características do hospedeiro, do patógeno e de fatores ambientais.

Entre os fatores do hospedeiro, o mais consistente deles é a idade avançada, em especial a partir dos 60 anos, faixa etária que apresenta uma razão de risco para mortalidade de 3,18 (IC 95% 1,95-5,18), aumentando progressivamente até uma razão de risco de 11,15 (IC 95% 6,19-20,06) para pacientes acima dos 80 anos (GUPTA, SHRUTI *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos dos Estados Unidos da América corroboram isso: até junho de 2020, a taxa de mortalidade por covid-19 era de 0,4/1000 casos para pacientes < 18 anos, 1,1/1000 casos para pacientes de 18-29 anos e 3,5/1000 casos para aqueles com 30-39 anos, saltando para 105/1000 casos na faixa etária de 65-74 anos, 210,5/1000 casos de 75-84 anos e 304,9/1000 casos para aqueles a partir dos 85 anos de idade (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Outros fatores de risco do hospedeiro para mortalidade incluem sexo masculino (razão de risco de 1,50 com IC 95% de 1,18-1,91) e comorbidades pré-existentes. Entre elas, destacam-se a hipertensão (razão de risco para óbito de 2,60, com IC 95% de 2,11-3,20) e diabetes melito (razão de risco para óbito de 2,11, com IC 95% de 1,63-2,73) (PIJLS *et al.*, 2021). O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) cita ainda como outros fatores de risco: câncer ativo, doença cerebrovascular, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, doença hepática

crônica, doença arterial coronariana, obesidade, tabagismo, gravidez, puerpério, transplantados de medula óssea ou órgãos sólidos, uso de imunossupressores e pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (CDC, 2023).

Quanto aos fatores do patógeno, estes dependem das mutações que ocorrem com a disseminação e a evolução do vírus ao longo do tempo. Os coronavírus são vírus de RNA envelopados, sendo o causador da covid-19 um beta-coronavírus do mesmo subgênero do vírus causador da SARS (*severe acute respiratory syndrome*, síndrome respiratória aguda grave) (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020). A grande maioria das mutações sofridas pelo SARS-CoV-2 não trazem mudanças significativas do comportamento viral, mas algumas geram as chamadas variantes de interesse e as variantes de preocupação (WHO, 2023a).

Segundo a OMS, variante de preocupação é aquela que gera um aumento da transmissibilidade ou uma mudança significativa na epidemiologia da covid-19; ou aumento da virulência ou mudança da apresentação clínica; ou ainda, redução da efetividade de medidas de saúde pública ou dos testes diagnósticos, vacinas e tratamentos disponíveis. As últimas variantes de preocupação identificadas pela OMS, em ordem da mais antiga para a mais recente, são: Alpha, Beta, Gamma, Delta e Ômicron (WHO, 2023a).

Variante de interesse, por sua vez, é definida como aquela que possui mutações que sabida ou presumivelmente afetam a transmissibilidade, gravidade, escape imunológico, diagnóstico ou terapêutico, e/ou que foram identificadas como causadoras de transmissão comunitária significativa ou em múltiplos *clusters* de COVID-19, em vários países simultaneamente com aumento de prevalência associado a aumento no número de casos ao longo do tempo, com potencial de

impacto na saúde global (WHO, 2023a). Algumas das variantes que já foram consideradas como de interesse pela OMS são: Epsilon, Zeta, Theta, Iota, Kappa, Lambda e Mu (WHO, 2023b).

3.2 Escores de risco

3.2.1 Desenvolvimento de escores prognósticos

Existem dois tipos de modelos preditivos multivariáveis na Medicina: os prognósticos e os diagnósticos. Nos modelos diagnósticos, cujos estudos geralmente são transversais, dois ou mais preditores são combinados para se estimar a probabilidade da presença ou ausência de determinada doença. Já nos modelos prognósticos, geralmente criados a partir de estudos longitudinais, múltiplos preditores são combinados para se estimar a probabilidade de ocorrer um determinado desfecho (morte, cura, lesão renal ou necessidade de terapia intensiva, por exemplo) em um período futuro pré-determinado (de horas a dias, meses ou anos) (MOONS *et al.*, 2015). Esta dissertação trata, portanto, de modelos prognósticos.

Todo modelo prognóstico deve ser aplicado em indivíduos suscetíveis àquele desfecho, sejam eles indivíduos saudáveis (por exemplo, risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 em adultos saudáveis), sejam eles já doentes (como no caso deste trabalho, risco de óbito em pacientes com COVID-19 e necessidade de terapia intensiva).

Os estudos para desenvolvimento e validação de modelos prognósticos devem seguir algumas exigências, que servem como um controle de qualidade. O *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prediction or Diagnosis (TRIPOD)* é uma iniciativa que reuniu diversos especialistas para a

formulação de um *checklist* com 22 itens que foram considerados essenciais para a confecção de estudos voltados para o desenvolvimento ou validação de modelos de predição multivariáveis (COLLINS *et al.*, 2015; MOONS *et al.*, 2015). Esses itens se referem ao título e resumo (itens 1 e 2), contexto e objetivos (itens 3), métodos (itens 4 ao 12), resultados (itens 13 ao 17), discussão (itens 18 ao 20), e outras informações (itens 20 e 21), e servem tanto para estudos de desenvolvimento, quanto para estudos de desenvolvimento e validação externa, quanto para estudos apenas de validação externa, de modelos de predição diagnóstica ou prognóstica.

Quadro 1 - Itens do *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prediction Or Diagnosis*

| Seção/tópico | Tipo de estudo | Item do checklist |
|----------------------|-----------------------------|--|
| Título/resumo | | |
| Título | Desenvolvimento e validação | Identificar o estudo (se de desenvolvimento e/ou validação) de um modelo de predição multivariável, a população-alvo e o desfecho a ser previsto |
| Resumo | Desenvolvimento e validação | Fornecer um resumo dos objetivos, desenho do estudo, cenário, participantes, tamanho da amostra, preditores, resultado, análise estatística, resultados e conclusões |
| Introdução | | |
| Contexto e objetivos | Desenvolvimento e validação | Explicar o contexto médico (incluindo se diagnóstico ou prognóstico), e a justificativa para desenvolver ou validar o modelo de predição multivariável, incluindo referências a modelos existentes |
| | Desenvolvimento e validação | Especificar os objetivos, incluindo se o estudo descreve o desenvolvimento ou a validação do modelo ou ambos |
| Métodos | | |
| Fonte de dados | Desenvolvimento e validação | Descrever o desenho do estudo ou a fonte de dados (por exemplo, estudo randomizado, coorte ou dados de registro), de maneira separada para os conjuntos de dados de desenvolvimento e validação, se for o caso |
| | Desenvolvimento e validação | Especificar as principais datas do estudo, incluindo o início e fim da coleta; e, se aplicável, o fim do acompanhamento |
| Participantes | Desenvolvimento e validação | Especificar os elementos-chave do cenário do estudo (por exemplo, atenção primária, atenção secundária, |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| | Desenvolvimento e validação Desenvolvimento e validação | população em geral), incluindo número e localização dos centros Descrever os critérios de elegibilidade dos participantes Fornecer detalhes dos tratamentos recebidos, se relevante |
| Desfecho | Desenvolvimento e validação Desenvolvimento e validação | Definir claramente o desfecho previsto pelo modelo de predição, incluindo como e quando avaliado Relatar quaisquer ações para cegamento da avaliação do resultado a ser previsto |
| Preditores | Desenvolvimento e validação Desenvolvimento e validação | Definir claramente todos os preditores usados no desenvolvimento do modelo de predição multivariável, incluindo como e quando foram medidos Relatar quaisquer ações para cegamento da avaliação de preditores do desfecho e de outros preditores |
| Tamanho da amostra | Desenvolvimento e validação | Explicar como se chegou ao tamanho da amostra do estudo |
| Dados ausentes | Desenvolvimento e validação | Descrever como os dados ausentes foram tratados (por exemplo, análise de caso completo, imputação única, imputação múltipla) com detalhes de qualquer método de imputação |
| Métodos de análise estatística | Desenvolvimento Desenvolvimento Validação Desenvolvimento e validação Validação | Descrever como os preditores foram tratados nas análises Especificar o tipo de modelo, todos os procedimentos de construção do modelo (incluindo qualquer seleção de preditor) e método para validação interna No caso de validação, descrever como as predições foram calculadas Especificar todas as medidas usadas para avaliar o desempenho do modelo e, se relevante, para comparar vários modelos Descrever qualquer atualização do modelo (por exemplo, recalibração) decorrente da validação, se isso foi feito |
| Grupos de risco | Desenvolvimento e validação | Fornecer detalhes sobre como os grupos de risco foram criados, se isso foi feito |
| Desenvolvimento vs. validação | Validação | Para estudos de validação, identificar quaisquer diferenças com relação aos dados do estudo de desenvolvimento quanto a cenário, critérios de elegibilidade, desfecho e preditores |
| Resultados | | |
| Participantes | Desenvolvimento e validação | Descrever o fluxo dos participantes ao longo do estudo, incluindo o número de participantes com e sem o |

| | | |
|---------------------------|-----------------------------|---|
| | Desenvolvimento e validação | desfecho e, se aplicável, um resumo do tempo de seguimento. Um diagrama pode ser útil |
| | Validação | Descrever as características dos participantes (dados demográficos, características clínicas, preditores disponíveis), incluindo o número de participantes com dados ausentes para preditores e desfecho Para validação, mostrar uma comparação com os dados da distribuição de variáveis importantes (demografia, preditores e desfecho) do desenvolvimento |
| Desenvolvimento de modelo | Desenvolvimento | Especificar o número de participantes e eventos do desfecho em cada análise |
| | Desenvolvimento | Se feito, relatar a associação não ajustada entre cada candidato a preditor e desfecho |
| Especificação do modelo | Desenvolvimento | Apresentar o modelo de predição completo para permitir previsões individuais (ou seja, todos os coeficientes de regressão e a constante ou sobrevivência de linha de base do modelo) |
| | Desenvolvimento | Explicar como usar o modelo de predição |
| Desempenho do modelo | Desenvolvimento e validação | Reportar as medidas de desempenho (com os intervalos de confiança) do modelo de predição |
| Atualização do modelo | Validação | Se feito, relatar os resultados de qualquer atualização do modelo |
| Discussão | | |
| Limitações | Desenvolvimento e validação | Discutir quaisquer limitações do estudo (como amostra não representativa, poucos eventos por preditor, dados ausentes) |
| Interpretação | Validação | Para estudos de validação, discutir os resultados em comparação ao desempenho nos estudos de desenvolvimento e outros dados de validação |
| | Desenvolvimento e validação | Fornecer uma interpretação geral dos resultados, considerando objetivos, limitações, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes |
| Implicações | Desenvolvimento e validação | Discutir o potencial uso clínico do modelo e as implicações para pesquisas futuras |
| Outras informações | | |
| Informações suplementares | Desenvolvimento e validação | Fornecer informações sobre a disponibilidade de informações suplementares, como protocolo de estudo, calculadora <i>online</i> e bancos de dados |
| Financiamento | Desenvolvimento e validação | Informar a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o estudo |

Traduzida e adaptada de Moons e cols (referência #12)

Para avaliar a performance de um escore prognóstico, deve-se quantificar a sua habilidade de predição. As considerações mais importantes a serem levadas em conta são a discriminação e a calibração.

A discriminação se refere à capacidade de um modelo preditivo de diferenciar entre aqueles indivíduos que terão ou não o desfecho estudado. A discriminação de um modelo seria perfeita se o risco predito de todos os indivíduos que apresentaram aquele desfecho fosse maior que o de todos os indivíduos que não apresentaram o desfecho. A discriminação geralmente é estimada pelo índice-c, que reflete a probabilidade de, para cada dois indivíduos, um com o desfecho e outro sem o desfecho, o escore de risco designe um risco maior para o indivíduo com o desfecho do que para o indivíduo sem o desfecho. O índice-c é idêntico à AUROC em estudos com desfechos binários, que é o caso desta dissertação (MOONS *et al.*, 2015).

A calibração, por sua vez, reflete a concordância entre os desfechos preditos pelo modelo e os desfechos observados. Por exemplo, se um modelo prediz 70% de mortalidade para um grupo de 100 indivíduos, o modelo é dito bem calibrado se um número próximo de 70 indivíduos de fato tiverem aquele desfecho. A calibração geralmente é representada por meio de um gráfico (conforme representado na figura 1), em que a probabilidade predita pelo modelo é plotada no eixo x (no caso do exemplo, com uma linha contínua) e a probabilidade observada no eixo y (no caso, como uma linha tracejada). Quanto mais próximo da linha tracejada, mais os desfechos preditos pelo escore se aproximam da realidade. Quanto mais distante, mais o escore superestimou o risco (se estiver acima da linha) ou o subestimou (se estiver abaixo da linha da probabilidade observada) (MOONS *et al.*, 2015).

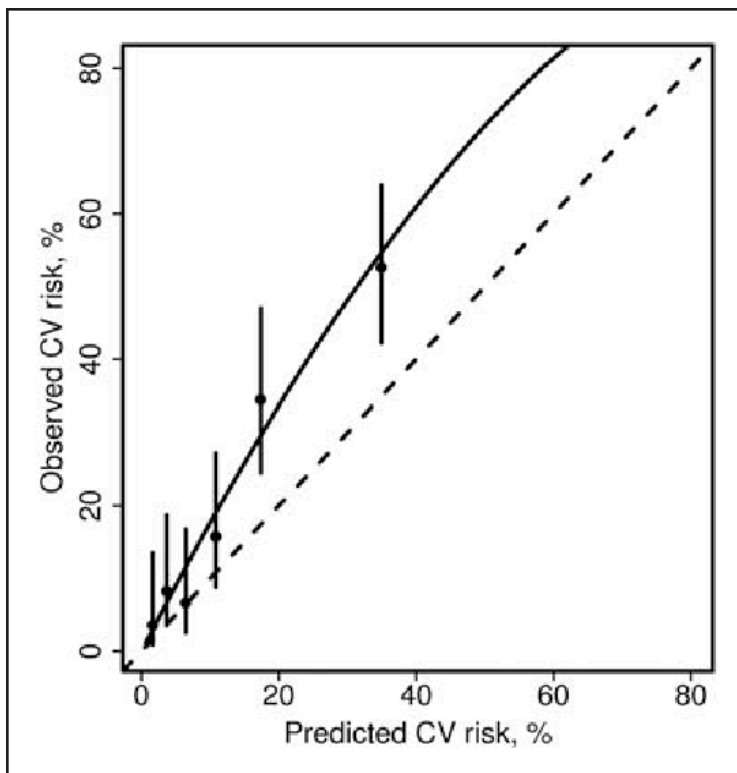


Figura 1. Exemplo de uma curva de calibração. A mortalidade cardiovascular predita se encontra no eixo x e a mortalidade cardiovascular observada no eixo y. Adaptada de Crowson e cols (CROWSON; ATKINSON; THERNEAU, 2016).

Para estudos que visam o desenvolvimento de escores, o interesse primário é na discriminação, uma vez que o modelo já estará, por definição, bem calibrado. Já para estudos de validação, tanto a discriminação quanto a calibração são fundamentais e devem ser levadas em conta (MOONS *et al.*, 2015).

3.2.2 Escores de risco na covid-19

Como detalhado no tópico acima, um escore de risco é uma ferramenta prognóstica que tem o objetivo de estimar o risco de um indivíduo apresentar um determinado desfecho dentro de um período de tempo pré-determinado.

Um escore de risco pode ajudar na definição de pacientes prioritários para determinadas medidas (em filas de transplante ou de espera para uma vaga de UTI, por exemplo), além de servir como parâmetro de desempenho de unidades de

saúde (se a mortalidade de determinada doença numa unidade está acima ou abaixo da prevista pelo escore, por exemplo, possibilitando o estabelecimento de programas de melhoria).

Dessa forma, desde o início da pandemia de covid-19, estudos começaram a ser conduzidos com o intuito de se encontrar formas objetivas de se estimar o risco de óbito de pacientes acometidos pela doença. Para isso, tanto escores já amplamente utilizados em UTI foram testados, como escores novos foram criados.

Em uma coorte francesa com 202 pacientes, foi observado que um NEWS (*National Early Warning Score*) ≥ 6 é o valor com melhor acurácia para identificar pacientes com maior risco de transferência para UTI ou óbito durante a internação (sensibilidade de 52,3% e especificidade de 78,8% para transferência para UTI e sensibilidade de 78,3% e especificidade de 74,9% para óbito)(8). Este estudo, no entanto, incluiu apenas pacientes admitidos inicialmente em enfermaria, e não tinha como objetivo avaliar o paciente no momento da admissão em UTI.

Outro estudo, conduzido na Turquia com 100 pacientes avaliou a performance de três escores já existentes (*PMEWS - Pandemic Medical Early Warning Score*; *STSS - Simple Triage Scoring System*; e *CURB-65 - Confusão, Uremia, frequência Respiratória e idade ≥ 65 anos*) como triagem no departamento de emergência, como o objetivo de avaliar o risco de admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade em 30 dias. Quanto à mortalidade em 30 dias, foram obtidas, para um *PMEWS* ≥ 3 , *STSS* ≥ 1 e *CURB-65* ≥ 1 , sensibilidades de 100%, 83,3% e 83,3%, respectivamente, e especificidades de 81,91%, 93,62% e 90,43%(9). No entanto, esse estudo incluiu pacientes no momento que chegavam ao hospital, com espectros de gravidade muito

heterogêneos, e não avaliou especificamente aqueles admitidos em UTI, no momento da admissão neste setor.

Até então, a maioria dos escores foram testados no momento da admissão hospitalar do paciente; poucos estudos foram feitos considerando os dados do paciente no momento da chegada à UTI. Os escores incluídos neste estudo foram os seguintes: Escore de Mortalidade 4C, ABC₂-SPH, CHADS₂-VASC modificado, CURB-65, NEWS2 (apesar de este usualmente ser mais usado em contexto de triagem de risco, e não em terapia intensiva), SAPS-3, SOARS, SOFA e o novo escore de gravidade proposto por Altschul, que se encontram detalhados no Quadro 2.

Quadro 2 - Escores avaliados neste estudo

| Escore | Componentes | Evidências prévias | Experiência na covid-19 |
|--|---|--|---|
| <p>4C (ALETREBY <i>et al.</i>, 2022; KNIGHT <i>et al.</i>, 2020)</p> | <p>Idade Sexo ao nascimento Número de comorbidades Frequência respiratória SpO2 em ar ambiente Escala de coma de Glasgow Ureia Proteína C reativa</p> | <p>Criado exclusivamente para covid-19</p> | <p>Dados coletados à admissão hospitalar</p> <p>35.463 indivíduos na coorte de desenvolvimento (mortalidade: 32,2%) - Reino Unido</p> <p>22.361 indivíduos na coorte de validação (mortalidade: 30,1%) - Arábia Saudita</p> <p>Coorte de desenvolvimento: área sob a curva de 0,79 (IC 95% 0,78-0,79)</p> <p>Coorte de validação: área sob a curva de 0,77 (IC 95% 0,76-0,77)</p> |
| <p>Altschul (ALTSCHUL <i>et al.</i>, 2020)</p> | <p>Idade SpO2 Pressão arterial média Ureia Proteína C reativa RNI</p> | <p>Criado exclusivamente para covid-19</p> | <p>Dados coletados à admissão hospitalar</p> <p>2.355 indivíduos na coorte de desenvolvimento (mortalidade: 26,4%) - Estados Unidos da América</p> <p>2.356 indivíduos na coorte de validação (mortalidade: 22,4%) - Estados Unidos da América</p> <p>Coorte de desenvolvimento: área sob a curva de 0,824 (IC 95% 0,814-0,851)</p> <p>Coorte de validação: área sob a curva de 0,798 (IC 95% 0,789-0,818)</p> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>CHADS2-VASc modificado (GUNDUZ <i>et al.</i>, 2021)</p> | <p>Insuficiência cardíaca congestiva Hipertensão arterial sistêmica Idade Diabetes AVC ou AIT prévio Doença vascular Sexo masculino</p> | <p>Modificado a partir do escore original (soma 1 ponto para o sexo masculino em vez do feminino)</p> <p>Escore original utilizado para prever risco de AVC e tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial</p> | <p>Dados coletados à admissão hospitalar</p> <p>1.000 indivíduos (791 admitidos em enfermaria e 209 em UTI) - Turquia</p> <p>Área sob a curva de 0,891 (IC 95% 0,870-0,910) para o CHADS2-VASc original</p> <p>Área sob a curva de 0,898 (IC 95% 0,878-0,916) para o CHADS2-VASc modificado</p> |
| <p>CURB-65 (ARTERO <i>et al.</i>, 2021; LIM, W. S. <i>et al.</i>, 2003; NETO <i>et al.</i>, 2021)</p> | <p>Confusão (Glasgow < 15) Ureia Frequência respiratória Pressão arterial Idade ≥ 65 anos</p> | <p>Prediz mortalidade em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade</p> <p>Estudo original feito com 1068 pacientes de três coortes (Reino Unido, Nova Zelândia e Países Baixos) - 80% para desenvolvimento e 20% para validação</p> <p>Variáveis selecionadas de acordo com a razão de risco</p> <p>0 ou 1 ponto: mortalidade baixa (1,5%) 2 pontos: mortalidade intermediária (9,2%) 3 ou mais pontos: mortalidade alta (22%)</p> | <p>Dados coletados à admissão hospitalar</p> <p>1.363 indivíduos, área sob a curva de 0,74 (IC 95% 0,72-0,77) - Brasil e Espanha (NETO <i>et al.</i>, 2021)</p> <p>10.238 indivíduos, área sob a curva de 0,825 (IC 95% 0,815-0,835) - Espanha (ARTERO <i>et al.</i>, 2021)</p> |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>NEWS2 (COVINO <i>et al.</i>, 2020; LIM, WAN TIN <i>et al.</i>, 2019; NICE, 2017)</p> | <p>Frequência respiratória SpO2 Uso de O2 suplementar Temperatura Pressão arterial sistólica Frequência cardíaca Nível de consciência Presença de insuficiência respiratória hipercápnica</p> | <p>Um dos escores sugeridos para estratificação de risco precoce na sepse</p> <p>Atualização periódica a partir do escore original, o NEWS, e reconhecido pelo NHS (<i>National Health Service</i>)</p> <p>Área sob a curva para desfecho composto (transferência para unidade de cuidados intermediários, UTI ou óbito): 0,896 (IC 95% 0,890-0,901)</p> | <p>Dados coletados à admissão hospitalar</p> <p>334 indivíduos incluídos (mortalidade 7,8%) - Itália</p> <p>Possível viés de seleção, 176 pacientes excluídos por ausência de dados</p> <p>Área sob a curva de 0,753 (IC 95% 0,703-0,798) para mortalidade em 48 horas e 0,727 (IC 95% 0,676-0,774) para mortalidade em 7 dias</p> |
| <p>SAPS-3 (METNITZ <i>et al.</i>, 2005, 2021; MORENO <i>et al.</i>, 2005)</p> | <p>Idade Comorbidades Duração da internação antes da admissão na UTI Setor de origem (emergência, outra UTI, enfermaria) Uso de drogas vasoativas antes da admissão na UTI Motivo da admissão Frequência cardíaca Pressão arterial sistólica Temperatura Escore de coma de Glasgow</p> | <p>Criado com dados coletados nos primeiros 60 minutos de admissão na UTI, adaptável de acordo com a região geográfica</p> <p>Coorte original incluiu 16.784 pacientes de 303 UTIs e 35 países</p> <p>Área sob a curva (global): 0,848</p> | <p>Dados coletados à admissão em UTI</p> <p>Recalibração do escore com 1.464 pacientes admitidos em 90 UTIs (mortalidade 34%) - Áustria</p> <p>Área sob a curva de 0,745 (IC 95% 0,719-0,770)</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | PaO ₂ /FiO ₂ Creatinina Bilirrubinas Global de leucócitos pH Plaquetas | | |
| SOARS (CHUA <i>et al.</i> , 2021) | SpO ₂ em ar ambiente Obesidade (IMC > 30) Idade Frequência respiratória AVC | Criado exclusivamente para covid-19 | Dados coletados à primeira avaliação (incluiu pacientes não hospitalizados) 983 indivíduos na coorte de desenvolvimento, área sob a curva de 0,82, mortalidade de 29,9% - Reino Unido Validação em duas coortes: ISARIC (14.231 indivíduos, área sob a curva de 0,74) - Reino Unido - e Aintree (290 indivíduos, área sob a curva de 0,80) - Reino Unido |
| SOFA (GERSHENGO RN <i>et al.</i> , 2022; JONES, ALAN E.; TRZECIAK; KLINE, 2009; SEYMOUR <i>et al.</i> , 2016; SINGER <i>et al.</i> , 2016) | PaO ₂ FiO ₂ Necessidade de VM Plaquetas Glasgow Bilirrubinas Pressão arterial média/necessidade de vasopressores Creatinina | Utilizado na definição de sepse pelo <i>Sepsis-3</i> (variação ≥ 2 associada a infecção suspeita ou confirmada) Aumento do SOFA ≥ 2 está associado a mortalidade intra-hospitalar acima de 10% Em coorte de 148.907 pacientes, área sob a curva do SOFA para mortalidade hospitalar: 0,74 (IC 95% 0,73-0,76) | Considerou o SOFA máximo dentro das primeiras 48 horas de hospitalização 20.045 pacientes, sendo 1.894 (9,5%) covid-19 positivos - Estados Unidos da América Áreas sob a curva de: 0,820 para a coorte inteira, 0,835 para os pacientes covid-19 positivos e 0,810 para os covid-19 negativos |

Conforme se observa no Quadro 2, as evidências referentes ao uso de escores de risco para mortalidade especificamente em pacientes com covid-19 admitidos em UTI, com dados coletados no momento da admissão em UTI, ainda são muito limitadas. Até o momento, não há nenhum escore para uso específico em pacientes com covid-19 admitidos em UTI, e os já existentes parecem ter menor acurácia para prever mortalidade nesse contexto, por não considerarem variáveis específicas relacionadas ao acometimento pela covid-19 grave. Portanto, denota-se a importância de se estabelecer uma forma eficiente e confiável de prever a mortalidade de pacientes admitidos em UTI por covid-19.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Avaliar o desempenho do escore ABC₂-SPH em pacientes com covid-19 admitidos em UTI para a predição de mortalidade hospitalar e compará-lo ao desempenho de outros escores.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar o desempenho do escore ABC₂-SPH em pacientes com covid-19 utilizando os primeiros dados obtidos na admissão em UTI;
- Comparar o desempenho do ABC₂-SPH com escores habitualmente usados em UTI: SOFA, SAPS-3, NEWS2;
- Comparar o desempenho do ABC₂-SPH com outros escores: escore de Mortalidade 4C, SOARS, CURB-65, CHA₂DS₂-VASc modificado e um novo escore de gravidade proposto por Altschul;
- Avaliar a mortalidade geral dos pacientes admitidos em terapia intensiva com covid-19.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Este estudo é parte do "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19)", coorte retrospectiva de pacientes com covid-19 internados em hospitais brasileiros, e incluiu dados de 25 hospitais de 17 cidades diferentes, com um total de 752 leitos de UTI. Ele incluiu uma amostra distinta e coletada em um período posterior àquele informado no artigo que descreveu a derivação e validação do escore ABC₂-SPH (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021), conforme demonstrado a seguir.

Sua execução seguiu os preceitos do TRIPOD, um *checklist* com 22 itens com critérios sobre o desenvolvimento e validação de modelos de predição, sejam eles prognósticos (o caso do ABC₂-SPH) ou diagnósticos (COLLINS *et al.*, 2015; MOONS *et al.*, 2015).

Os escores incluídos no estudo foram escolhidos em processo composto por duas etapas: a primeira foi uma revisão não sistemática da literatura sobre os escores testados até então para a predição de mortalidade em pacientes com covid-19, no contexto de terapia intensiva ou não; a segunda foi a checagem de quais escores, entre aqueles encontrados na primeira etapa, poderiam ser plenamente utilizados com base nas informações presentes no banco de dados da coorte. Assim, foram selecionados os seguintes, já citados anteriormente: Escore de Mortalidade 4C (ALETREBY *et al.*, 2022; KNIGHT *et al.*, 2020), ABC₂-SPH (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021), CHADS2-VASc modificado (GUNDUZ *et al.*, 2021), CURB-65 (ARTERO *et al.*, 2021; LIM, W. S. *et al.*, 2003; NETO *et al.*, 2021), NEWS2 (COVINO *et al.*, 2020; LIM, WAN TIN *et al.*, 2019; NICE, 2017), SAPS-3 (METNITZ *et al.*, 2005, 2021; MORENO *et al.*, 2005), SOARS (CHUA *et al.*, 2021),

SOFA (GERSHENGORN *et al.*, 2022; JONES, ALAN E.; TRZECIAK; KLINE, 2009; SEYMOUR *et al.*, 2016; SINGER *et al.*, 2016) e o novo escore de gravidade proposto por Altschul (ALTSCHUL *et al.*, 2020).

5.2 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis pacientes consecutivos com idade igual ou superior a 18 anos, internados em unidade terapia intensiva dos hospitais participantes, entre os dias 04 de outubro de 2020 e 13 de março de 2022, com diagnóstico confirmado de covid-19 por meio de exame laboratorial (RT-PCR ou teste rápido de antígeno). Foram alocados pacientes admitidos diretamente da comunidade (*ie*, a UTI foi o primeiro setor de internação no hospital) e pacientes admitidos na UTI após estadia em enfermaria.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo: pacientes internados por outros motivos (não relacionados à covid-19) que tiveram covid-19 diagnosticada em qualquer momento da internação; pacientes transferidos para outro hospital durante a internação e sem desfecho conhecido; gestantes; e pacientes em cuidado paliativo exclusivo.

5.4 Coleta de dados

Os dados registrados em prontuários foram coletados por pesquisadores treinados. Foram consideradas as primeiras informações disponíveis desde a admissão em UTI de pacientes dos 25 hospitais envolvidos no Registro Nacional de covid-19 que possuíam leitos de UTI (de um total de 37), admitidos entre os dias 04 de outubro de 2020 e 13 de março de 2022, conforme protocolo de coleta

padronizado em plataforma eletrônica online (RedCap®) (HARRIS *et al.*, 2009, 2019).

Realizaram-se checagens de qualidade periódicas dos dados para garantir a precisão deles. Com base em regras orientadas por especialistas em relação aos valores esperados em cada variável, foi desenvolvido um código por meio do *software* R para a checagem: aqueles valores que possivelmente seriam relacionados a erros de inserção de dados na plataforma foram enviados de volta para os centros para uma nova checagem e avaliação quanto à necessidade de correção (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021).

Foram incluídos na coleta os dados que compõem o ABC₂-SPH, dados necessários para o cálculo dos escores SOFA, SAPS-3, NEWS2, Escore de Mortalidade 4C, SOARS, CURB-65, CHA2DS2-VASc modificado e o escore de gravidade proposto por Altschul *et al.* (ALTSCHUL *et al.*, 2020), além do desfecho primário de mortalidade, conforme abaixo:

- Dados demográficos e clínicos: sexo, idade, comorbidades, medicamentos de uso contínuo, hábitos de vida, funcionalidade prévia ao diagnóstico de covid-19, motivo da internação, manifestações clínicas, Escala de Coma de Glasgow/nível de consciência, temperatura, saturação parcial de oxigênio (SpO₂), fração inspirada de oxigênio (FiO₂), necessidade de oxigênio suplementar, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, necessidade de vasopressores, frequência cardíaca, frequência respiratória, necessidade de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva), débito urinário, valor de SOFA e SAPS-3 (se disponíveis).
- Dados laboratoriais: plaquetas, creatinina, ureia, proteína C reativa (PCR), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de gás carbônico

(PaCO₂).

- Desfecho primário: mortalidade hospitalar.

5.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas por medidas de tendência central, como medianas e intervalos interquartis, e variáveis categóricas como frequência absoluta e relativa.

O desempenho geral foi avaliado por meio do escore de Brier (RUFIBACH, 2010). A calibração foi obtida graficamente por meio da plotagem das probabilidades previstas de mortalidade em comparação com a mortalidade observada, com um teste Qui-Quadrado que avalia conjuntamente se o intercepto é igual a zero e a inclinação igual a 1. Apenas o ABC₂-SPH, o SAPS-3, e o Escore de Mortalidade 4C forneceram dados suficientes para avaliar a calibração. Quanto aos demais escores, não foi possível obter o acesso aos dados de derivação originais.

A AUROC descreveu a discriminação do modelo, ou seja, a sua habilidade de prever riscos maiores para indivíduos que morreram do que para aqueles que tiveram alta. O intervalo de confiança foi de 95%, e também foram calculados os valores preditivos positivo e negativo derivados dos grupos de risco.

O ABC₂-SPH foi usado como referência para comparação com todos os escores, uma vez que é o único escore de risco para COVID-19 testado e validado na população brasileira (MARCOLINO; PIRES; *et al.*, 2021). As comparações entre o ABC₂-SPH e os outros escores foram feitas por meio do método de correção de Bonferroni.

Posteriormente, foi realizada uma análise de subgrupo que avaliou o desempenho de cada escore quando aplicado em pacientes admitidos durante a

pior fase da pandemia no Brasil (entre 1º de março de 2021 e 30 de abril de 2021), segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil (“Coronavírus brasil”, [S.d.]).

As análises foram realizadas utilizando o *software* de distribuição livre R (versão 4.0.2), e os pacotes *tidyverse*, *gt*, *gtsummary*, *ggplot2*, e *rms* (“R Core Team (2020) R A Language and Environment for ...R Core Team (2020) R A Language and Environment for”, [S.d.]).

5.6 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008, em 2 de abril de 2020, com o título "Avaliação do perfil laboratorial, radiológico e sintomatológico de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em hospitais do Estado de Minas Gerais", alterado em 10 de junho de 2020 para "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID-19)". O novo objetivo foi incluído como um adendo, enviado à CONEP.

Houve dispensa de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido devido à gravidade do contexto pandêmico e pelo uso de dados sem identificação individual: o banco de dados na plataforma REDCap não possui identificação dos pacientes, garantindo absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição têm acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição. Os dados coletados foram utilizados apenas para os propósitos da pesquisa

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta dissertação serão apresentados em formato de artigo, já aprovado para publicação na revista "*Frontiers in Medicine - Intensive Care Medicine and Anesthesiology*".

Assessment of risk scores to predict mortality of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit

Authors:

Matheus Carvalho Alves Nogueira MD¹ (Nogueira MCA; mathnogueira42@gmail.com; 0000-0002-0241-9046)

Vandack Nobre PhD¹ (Nobre V; vandack@gmail.com; 0000-0002-7922-0422)

Magda Carvalho Pires PhD² (Pires MC; magda@est.ufmg.br; 0000-0003-3312-4002)

Lucas Emanuel Ferreira Ramos² B.Sc (Ramos LEF; luckermos19@gmail.com; 0000-0001-7844-0581)

Yara Cristina Neves Marques Barbosa Ribeiro PhD³ (Ribeiro YCNMB; yaracnibr@gmail.com; 0000-0003-3426-164X)

Rubia Laura Oliveira Aguiar MSc³ (Aguiar RLO; rubialaura18@hotmail.com; 0000-0002-3138-7717)

Flavia Maria Borges Vigil MD³ (Vigil FMB; flaviavigil@hotmail.com; 0000-0002-0651-3566)

Virginia Mara Reis Gomes MD¹ (Gomes VMR; vgvirginiagomes@gmail.com; 0000-0001-7592-5604)

Camila de Oliveira Santos MD⁴ (Santos CO; mila_o_s@hotmail.com; 0000-0002-5520-054X)

Davi Mesquita Miranda⁵ (Miranda DMM; davi5347lp@gmail.com; 0000-0002-1659-5091)

Pamela Andrea Alves Durães⁶ (Durães PAA; paaduraes@sga.pucminas.br; 0000-0002-5320-8572)

Josiane Moreira da Costa PhD⁷ (da Costa JM; josycostta2@gmail.com; 0000-0001-6097-6994)

Alexandre Vargas Schwarzbald PhD⁸ (Schwarzbald AV; alexvspoa@gmail.com; 0000-0002-5535-6288)

Angélica Gomides dos Reis Gomes MSc⁹ (Gomes AGR; angelicagrgomes@gmail.com; 0000-0002-4568-0738)

Bruno Porto Pessoa MSc¹⁰ (Pessoa BP; pessoabh2@yahoo.com.br; 0000-0002-4212-519X)

Carolina Cunha Matos¹⁰ (Matos CC; carolinacunhat@gmail.com; 0000-0002-1067-6720)

Christiane Corrêa Rodrigues Cimini PhD¹¹ (Cimini CCR; christiane.cimini@gmail.com; 0000-0002-1973-1343)

Cíntia Alcântara de Carvalho B.Sc¹² (Carvalho CA; carvalho.cintiaa@gmail.com; 0000-0001-8240-2481)

Daniela Ponce PhD¹³ (Ponce D; daniela.ponce@unesp.br; 0000-0002-6178-6938)

Euler Roberto Fernandes Manenti PhD¹⁴ (Manenti ERF; eulermanenti@gmail.com; 0000-0003-1592-4727)

Evelin Paola de Almeida Cenci B.Sc¹⁵ (Cenci EPA; assistencial6_hu@centrodepesquisaclinica.com.br; 0000-0001-8548-9279)

Fernando Anschau PhD¹⁶ (Anschau F; afernando@ghc.com.br; 0000-0002-2657-5406)

Flávia Carvalho Cardoso Costa MD⁹ (Costa FCC; dra.flavinha.cardoso@gmail.com; 0000-0002-8824-6317)

Francine Janaina Magalhães Nascimento MD¹⁷ (Nascimento FJM; franjamana@yahoo.com.br; 000-0001-5086-7962)

Frederico Bartolazzi MSc¹⁸ (Bartolazzi F; fredlazzi@hotmail.com; 0000-0002-9696-4685)

Genna Maira Santos Grizende MD¹⁹ (Grizende GMS; ggrizende@yahoo.com.br; 0000-0001-6891-1087)

Heloisa Reniers Vianna MSc²⁰ (Vianna HR; hrvianna@hotmail.com; 0000-0003-1144-6262)

Jomar Cristeli Nepomuceno MD¹⁹ (Nepomuceno JC; jcristelin@gmail.com; 0000-0001-9982-7021)

Karen Brasil Ruschel PhD¹⁵ (Ruschel KB; karenbruschel@gmail.com; 0000-0002-6362-1889)

Liege Barella Zandoná MD²¹ (Zandoná LB; liege.zandona@hotmail.com; 0000-0001-6697-6426)

Luís César de Castro PhD²¹ (Castro LC; pharmlucamsc@gmail.com; 0000-0003-2379-0167)

Maíra Dias Souza MD²² (Souza MD; mairadiassouza@gmail.com; 0000-0003-3546-4000)

Marcelo Carneiro PhD²³ (Carneiro M; marceloc@unisc.br; 0000-0003-3603-1987)

Maria Aparecida Camargos Bicalho PhD¹² (Bicalho MAC; macbicalho@gmail.com; 0000-0001-6298-9377)

Mariana do Nascimento Vilaça MD¹⁷ (Vilaça MN; mariananvilaca@gmail.com; 0000-0003-3950-476X)

Naiara Patrícia Fagundes Bonardi²⁴ (Bonardi NPF; naiara.bonardi@gmail.com; 0000-0002-0988-9235)

Neimy Ramos de Oliveira MD²⁵ (Oliveira NR; neimyramos@gmail.com; 0000-0001-5408-9459)

Raquel Lutkmeier MSc¹⁶ (Lutkmeier R; Iraquel@ghc.com.br; 0000-0002-9519-261X)

Saionara Cristina Francisco MSc³ (Francisco SC; saionaracf@gmail.com; 0000-0002-9655-6294)

Silvia Ferreira Araújo MD²⁶ (Araújo SF; silviaferreiragastro@gmail.com; 0000-0003-4782-5440)

Polianna Delfino Pereira PhD^{1,27} (Delfino-Pereira P; polidelfino@yahoo.com.br; 0000-0003-2406-6576)

Milena Soriano Marcolino PhD^{1,27,28} (Marcolino MS; milenamarc@gmail.com; 0000-0003-4278-3771)

Affiliations:

¹ Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Brazil.

² Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, Brazil.

³ Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro. R. Dona Luiza, 311, Belo Horizonte, Brazil.

⁴ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH). Av. Professor Werneck, 1685, Belo Horizonte, Brazil.

⁵ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte, Brazil.

⁶ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. R. do Rosário, 1081, Betim, Brazil.

- ⁷ Hospital Risoleta Tolentino Neves. R. das Gabirobas, 1, Belo Horizonte, Brazil.
- ⁸ Hospital Universitário de Santa Maria/EBSERH. Av. Roraima, 1000, Santa Maria, Brazil.
- ⁹ Hospitais da Rede Mater Dei. Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁰ Hospital Julia Kubitschek. R. Dr. Cristiano Rezende, 2745, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹¹ Hospital Santa Rosália. R. do Cruzeiro, 01, Teófilo Otoni, Brazil.
- ¹² Hospital João XXIII. Av. Professor Alfredo Balena, 400, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹³ Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu, Botucatu, Brazil.
- ¹⁴ Hospital Mãe de Deus. R. José de Alencar, 286, Menino Deus, Porto Alegre, Brazil.
- ¹⁵ Hospital Universitário de Canoas. Av. Farroupilha, 8001, Canoas, Brazil.
- ¹⁶ Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital Cristo Redentor. Porto Alegre, Brazil.
- ¹⁷ Instituto Orizonti. Av. José do Patrocínio Pontes, 1355 Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁸ Hospital Santo Antônio. Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501, Curvelo, Brazil.
- ¹⁹ Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Av. Francisco Sales, 1111, Belo Horizonte, Brazil.
- ²⁰ Hospital Universitário Ciências Médicas. Rua dos Aimorés, 2896, Belo Horizonte, Brazil.
- ²¹ Hospital Bruno Born. Av. Benjamin Constant, 881, Lajeado. Brazil.
- ²² Hospital Metropolitano Odilon Behrens. R. Formiga, 50, Belo Horizonte, Brazil.
- ²³ Hospital Santa Cruz. Rua Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil.

²⁴ Universidade Federal de São João Del Rei. R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis, Brazil.

²⁵ Hospital Eduardo de Menezes. R. Dr. Cristiano Rezende, 2213, Belo Horizonte, Brazil.

²⁶ Hospital Semper. Alameda Ezequiel Dias, 389, Belo Horizonte, Brazil.

²⁷ Institute for Health Technology Assessment (IATS). R. Ramiro Barcelos, 2359, Porto Alegre, Brazil.

²⁸ Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

Correspondence to: Milena Soriano Marcolino

Email: milenamarc@gmail.com

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; intensive care unit; prognosis; mortality

Abstract

Objectives: To assess the ability of ABC₂-SPH score to predict in-hospital mortality among COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU), and to compare its performance with other scores (SOFA, SAPS-3, NEWS2, 4C Mortality Score, SOARS, CURB-65, modified CHA₂DS₂-VASc and a novel severity score).

Materials and methods: Consecutive patients (≥ 18 years) with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to ICUs of 25 hospitals, located in 17 Brazilian cities, from October 2020 to March 2022, were included. Overall performance of the scores was evaluated using the Brier score. ABC₂-SPH was used as the reference score, and comparisons between ABC₂-SPH and the other scores were performed by using the Bonferroni method of correction. The primary outcome was in-hospital mortality.

Results: ABC₂-SPH had an area under the curve of 0.716 (95% CI 0.693 - 0.738), significantly higher than CURB-65, SOFA, NEWS2, SOARS, and modified CHA₂DS₂-VASc scores. There was no statistically significant difference between ABC₂-SPH and SAPS-3, 4C Mortality Score, and the novel severity score.

Conclusions: ABC₂-SPH was superior to other risk scores, but it still did not demonstrate an excellent predictive ability for mortality in critically ill COVID-19 patients. Our results indicate the need to develop a new score, for this subset of patients.

Introduction

Since its breakthrough, the COVID-19 pandemic caused a collapse of healthcare systems around the world, with an exceeding demand for intensive care beds and mechanical ventilators (1, 2). Increasing cases and widespread dissemination of SARS-CoV-2 created the perfect scenario for acquiring advantageous mutations, modifying viral transmissibility and disease severity, and allowing escape from natural or vaccine-mediated immunity (3, 4).

In this context, a rapid, objective and reliable evaluation of critically ill patients is fundamental for efficient triage, as well as for treatment, and resource allocation. Patients with COVID-19 may deteriorate rapidly after a period of reasonably mild symptoms, reinforcing the need for early risk stratification (5, 6).

Our research group has developed the ABC₂-SPH score, the only score developed and validated in Brazilian COVID-19 patients. It uses strict methodological criteria, with few, easily obtained clinical and laboratory data at hospital presentation to predict in-hospital mortality. ABC₂-SPH score has shown high accuracy to discriminate between high-risk and non-high-risk patients, superior to several other scores in a large sample of Brazilian patients (7). Nevertheless, this score has not been validated yet to be applied upon ICU admission.

Therefore, we aimed to assess the ABC₂-SPH score in predicting COVID-19 in-hospital mortality, during intensive care unit (ICU) admission, and to compare its performance with other scores: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Simplified Acute Physiology Score III (SAPS-3), National Early Warning Score 2 (NEWS2), 4C Mortality Score, SOARS, CURB-65, modified CHA₂DS₂-VASc and a novel severity score.

Materials and Methods

This study is part of the Brazilian COVID-19 Registry, a retrospective multicenter cohort, which included data from 25 hospitals in Brazil, in 17 cities, with a total of 752 ICU beds, described in detail elsewhere (7).

Study subjects

We included consecutive patients (aged ≥ 18 years) with laboratory-confirmed COVID-19 (positive SARS-CoV-2 RT-PCR or rapid antigen test), according to World Health Organization guidance, admitted to the ICUs of one of the participating hospitals, between October 4, 2020, and March 13, 2022. Patients with missing data in any of the variables used for the ABC₂-SPH score, as well as pregnant patients and those who were admitted for other reasons and developed COVID-19 during their hospital stay were not included in this analysis (Figure 1).

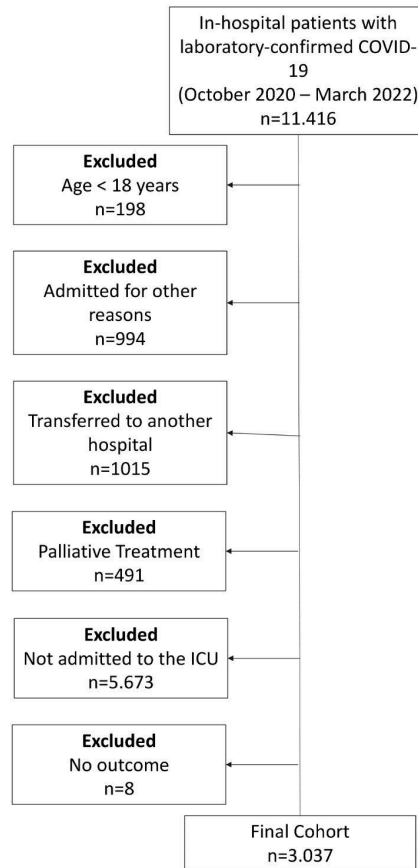


Figure 1. Flowchart of COVID-19 patients included in the study.

Data collection

Demographic information, clinical characteristics, laboratory findings, therapeutic interventions, and outcomes were collected by trained researchers from patient charts to the Research Electronic Data Capture (REDCap) electronic platform, hosted at the Telehealth Center of the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (8–10). For analysis, only the first ICU admission was considered if the patient had two distinct admissions in the same hospital stay.

Periodical data quality checks were performed to ensure data accuracy. Values likely related to data entry errors were identified using a code developed in R

software, based on expert-guided rules. Those data were sent to each center for checking and correction (7).

Sample size

Standardized methodology from the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prediction or Diagnosis (TRIPOD) checklist (11) recommends that ideally, at least 250 events (in this case, deaths) and 250 non-events should be included for score validation. In the present analysis, there was no formal sample size calculation. Instead, all eligible patients were included, with a sample size that met those requirements.

ABC₂-SPH

The ABC₂-SPH score was developed, validated, and reported following guidance from the TRIPOD checklist (11, 12) and the Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST) (13).

The score was derived from a population of 3,978 hospital inpatients, from 36 hospitals, using data upon hospital presentation. Validation was conducted on 1,054 inpatient records from the same institutions (temporal validation) and also on patients from the Vall d'Hebron University Hospital cohort (external validation) (7, 14).

The score incorporates the following variables: **A**ge, **B**UN (blood urea nitrogen), **C**omorbidities, **C**-reactive protein, **S**pO₂/F_iO₂ ratio, **P**latelet count, and **H**ear rate. The score ranges from 0 to 20, with risk groups defined as low (0-1), intermediate (2-4), high (5-8), and very high (≥ 9). In the validation cohorts, it has shown high discriminatory ability, with AUROC of 0.859 (95% CI 0.833-0.885) and

0.894 (95% CI 0.870-0.919) for the Brazilian and Spanish cohorts, respectively, and displayed better discrimination ability than other existing scores (7).

Comparison with other risk scores

The accuracy of the ABC₂-SPH score was compared with that of other scores developed specifically for COVID-19. Additionally, we compared the ABC₂-SPH score with scores developed for other conditions, such as pneumonia and sepsis, applied in severely ill or ICU patients and with early warning scores. The scores used for such comparisons were chosen based on two conditions: 1) they had already been evaluated for COVID-19 in other studies, and 2) they used parameters that were available within our database, with accessible methods for calculation (described in a previous publication). Thus, we compared the ABC₂-SPH score with SOFA (15), SAPS-3 (16, 17), NEWS2 (18), 4C Mortality Score (19, 20), SOARS (21), CURB-65 (22), and a novel severity score developed by Altschul et al (23). A modified version of the CHA₂DS₂-VASc score tested in a previous publication to assess mortality in ICU COVID-19 patients (scoring for male sex instead of female) was included in the comparison as well (24). Model comparisons were performed using AUROC and the decision curve analysis.

Outcome

The primary outcome was all-cause in-hospital mortality (considering the entire period of hospitalization).

Statistical analysis

Continuous variables were summarized as medians and interquartile ranges (IQR), and categorical variables as counts and percentages. Data were imputed for variables with up to 30% missing values. This study reported 95% confidence intervals (CI), and a p -value $< 0,05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the free software R (version 4.0.2), and the packages tidyverse, gt, gtsummary, ggplot2, and rms (25).

ABC₂-SPH was used as the reference score for every comparison since it is the only mortality risk score for COVID-19 tested and validated in the Brazilian population (7). Comparisons between ABC₂-SPH and the other scores were performed by the Bonferroni correction method.

Performance measures

The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) described the models' discrimination. Confidence intervals for AUROC were obtained across 2,000 bootstrap samples.

The overall performance of the scores was evaluated using the Brier score (26). Only the ABC₂-SPH, SAPS-3, and 4C Mortality scores provided data that allowed calibration. It was performed by plotting the predicted mortality probabilities against the observed mortality, testing intercept equals zero and slope equals one.

We further performed a subgroup analysis comprising the worst phase of the pandemic in Brazil (between March 1, 2021, and April 30, 2021), according to epidemiological data provided by the Brazilian Ministry of Health (27).

Results

A total of 3,037 patients were included, 55.9% were men, with a median age of 61 (IQR 50-70) years old and overall mortality of 50.0%. When comparing patients who died with those who were discharged alive from the hospital, the first group was older and had a higher prevalence of underlying comorbidities such as hypertension, coronary artery disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer, moreover lower platelet levels, higher urea, and C-reactive protein levels, at ICU admission (Table 1). Supplementary Table 1 also shows the non-missing cases percentage.

Table 1. Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to hospital with COVID-19.

| Characteristics | Total n=3037¹ | Died n=1518¹ | Discharged alive n= 1519¹ | p-value² |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|----------------------------|
| Age (years) | 61.0 [50.0; 70.0] | 65.0 [56.0, 73.8] | 57.0 [46.0, 66.0] | < 0.001 |
| Sex at birth male | 1697 (55.9%) | 869 (57.2%) | 828 (54.5%) | 0.138 |
| Comorbidities | | | | |
| Hypertension | 1766 (58.1%) | 975 (64.2%) | 791 (52.1%) | < 0.001 |
| Coronary artery disease | 146 (4.8%) | 94 (6.2%) | 52 (3.4%) | < 0.001 |
| Heart failure | 160 (5.3%) | 101 (6.7%) | 59 (3.9%) | < 0.001 |
| Atrial fibrillation or flutter | 60 (2.0%) | 35 (2.3%) | 25 (1.6%) | 0.191 |
| Stroke | 65 (2.1%) | 40 (2.6%) | 25 (1.6%) | 0.060 |
| COPD | 114 (3.8%) | 71 (4.7%) | 43 (2.8%) | 0.007 |
| Diabetes mellitus | 1001 (33.0%) | 589 (38.8%) | 412 (27.1%) | < 0.001 |
| Obesity (BMI > 30kg/m ²) | 851 (28.0%) | 428 (28.2%) | 423 (27.8%) | 0.831 |
| Cirrhosis | 6 (0.2%) | 4 (0.3%) | 2 (0.1%) | 0.414 |
| Cancer | 65 (2.1%) | 38 (2.5%) | 27 (1.8%) | 0.167 |
| Number of comorbidities | | | | < 0.001 |
| 0 | 828 (27.3%) | 341 (22.5%) | 487 (32.1%) | |
| 1 | 917 (30.2%) | 431 (28.4%) | 486 (32.0%) | |
| 2 | 703 (23.1%) | 390 (25.7%) | 313 (20.6%) | |
| 3 | 473 (15.6%) | 276 (18.2%) | 197 (13.0%) | |
| ≥ 4 | 116 (3.8%) | 80 (5.3%) | 36 (2.4%) | |
| Clinical assessment | | | | |
| Heart rate (bpm) | 86.0 [75.0; 99.0] | 88.0 [75.0, 101.0] | 85.0 [75.0, 96.0] | 0.001 |
| SF ratio | 101.1 [95.0; 160.0] | 98.9 [93.7; 141.4] | 105.3 [96.8; 192.0] | < 0.001 |
| Respiratory rate (ripm) | 24.0 [20.0; 28.0] | 24.0 [20.0; 28.0] | 24.0 [20.0; 29.0] | 0.110 |
| GCS < 15 | 190 (6.8%) | 120 (8.7%) | 70 (5.0%) | < 0.001 |
| Systolic blood pressure | | | | < 0.001 |
| ≥ 90 mmHg | 1973 (76.3%) | 864 (67.3%) | 1109 (85.2%) | |
| < 90 mmHg | 30 (1.2%) | 23 (1.8%) | 7 (0.5%) | |
| Inotrope requirement | 582 (22.5%) | 396 (30.9%) | 186 (14.3%) | |
| Diastolic blood pressure | | | | < 0.001 |

| | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| > 60 mmHg | 1729 (67.5%) | 741 (58.2%) | 988 (76.8%) | |
| ≤ 60 mmHg | 249 (9.7%) | 136 (10.7%) | 113 (8.8%) | |
| Inotrope requirement | 582 (22.7%) | 396 (31.1%) | 186 (14.5%) | |
| FiO ₂ (%) | 0.9 [0.6; 0.9] | 0.9 [0.7; 1.0] | 0.9 [0.5; 0.9] | < 0.001 |
| O ₂ saturation (%) | 94.0 [90.0; 96.0] | 93.0 [90.0; 96.0] | 94.0 [91.2; 97.0] | < 0.001 |
| Laboratory parameters | | | | |
| Platelet count (10 ⁹ /L) | 229 [178; 294] | 212 [165.5; 275.5] | 244 [194; 308.25] | < 0.001 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.9 [0.7; 1.4] | 1.1 [0.8; 1.9] | 0.8 [0.7; 1.1] | < 0.001 |
| Urea, mg/dL | 49.0 [34.1; 77.0] | 60.0 [40.0; 94.7] | 42.0 [30.0; 58.7] | < 0.001 |
| C-reactive protein (mg/L) | 120.0 [71.8; 198.0] | 132.7 [81.9; 216.8] | 107.3 [62.0; 186.0] | < 0.001 |
| pO ₂ (mmHg) | 77.0 [62.6; 99.5] | 75.0 [61.0; 97.5] | 78.0 [64.7; 102.6] | < 0.001 |
| pCO ₂ (mmHg) | 39.0 [34.0; 37.0] | 40.0 [34.0; 49.5] | 38.0 [34.0; 44.3] | < 0.001 |
| Score calculation | | | | |
| SOFA | 5 [3; 8] | 7 [4; 9] | 4 [3; 6] | < 0.001 |
| SAPS-3 | 54 [46; 62] | 55 [49; 63] | 51 [42; 59] | < 0.001 |

¹n (%); Median (IQR) ²Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test. BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GCS: Glasgow Coma Score; NLR: neutrophils-to-lymphocytes ratio; SF ratio: SpO₂/FiO₂ ratio.

Table 2 and Figure 2 show the discrimination ability expressed as the AUROC for each of the scores evaluated, while Table 2 depicts the results of the statistical comparison between these scores and ABC₂-SPH, selected as the reference score.

Table 2. Discrimination ability for each score applied in the database of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit.

| Model | N* | AUROC (95%CI) |
|-----------------------|-------|---------------------|
| ABC ₂ -SPH | 1,823 | 0.716 (0.693-0.738) |
| Altschul et al | 1,334 | 0.715 (0.688-0.742) |
| 4C Mortality Score | 985 | 0.706 (0.673-0.739) |
| CURB-65 | 2,149 | 0.652 (0.630-0.675) |
| SOARS | 2,515 | 0.642 (0.621-0.662) |
| SOFA | 928 | 0.642 (0.601-0.678) |
| Modified CHA2DS2-VASc | 2,787 | 0.628 (0.608-0.648) |
| SAPS-3 | 541 | 0.614 (0.566-0.663) |
| NEWS2 | 1095 | 0.605 (0.574-0.637) |

*Complete case analysis. Data were imputed for variables with up to 30% missing values.

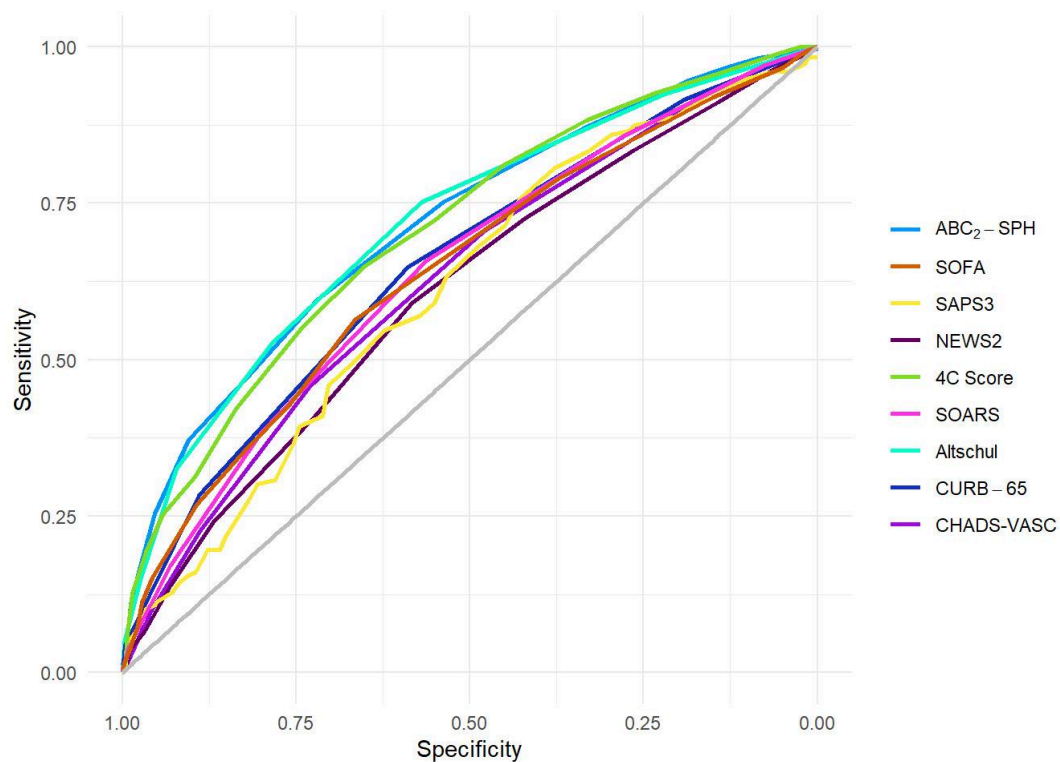


Figure 2. Discrimination of ABC₂-SPH and other scores in this cohort.

Table 3. Comparison between ABC₂-SPH and other scores.

| Reference score | Compared score | p-value | alpha* | n | Result |
|-----------------------|--------------------------|---------------|--------|-------|---|
| ABC ₂ -SPH | Altschul et al. | 0.9346 | 0.0063 | 1,094 | AUROC of ABC ₂ -SPH is not different |
| ABC ₂ -SPH | 4C Mortality Score | 0.8878 | 0.0063 | 815 | AUROC of ABC ₂ -SPH is not different |
| ABC ₂ -SPH | CURB-65 | 0.0010 | 0.0063 | 1,823 | AUROC of ABC ₂ -SPH is larger** |
| ABC ₂ -SPH | SOARS | 0.0000 | 0.0063 | 2,147 | AUROC of ABC ₂ -SPH is larger** |
| ABC ₂ -SPH | SOFA | 0.0032 | 0.0063 | 842 | AUROC of ABC ₂ -SPH is larger** |
| ABC ₂ -SPH | Modified CHA2DS2-VASC | 0.0000 | 0.0063 | 2,380 | AUROC of ABC ₂ -SPH is larger** |
| ABC ₂ -SPH | SAPS-3 | 0.0446 | 0.0063 | 539 | AUROC of ABC ₂ -SPH is not different |
| ABC ₂ -SPH | NEWS2 | 0.0000 | 0.0063 | 976 | AUROC of ABC ₂ -SPH is larger** |

AUROC: area under the ROC curve. *Due to the multiple comparisons, alpha was corrected using the Bonferroni method. ** ABC₂-SPH has higher discrimination ability.

As seen in Table 3, ABC₂-SPH had higher discrimination than CURB65, SOFA, NEWS2, SOARS, and modified CHA2DS2-VASc scores (AUROC: 0.716 [95% CI 0.693-0.738]). There was no statistically significant difference between ABC₂-SPH and SAPS-3, 4C Score, and the novel score by Altschul. Even though the AUROC of SAPS-3 was the second lowest in absolute terms (0.614, 95% CI 0.566 - 0.663), there was no statistically significant difference between that and the ABC₂-SPH score. SAPS-3 had the smallest sample, with only 541 patients included in the analysis, and this might explain the lack of significance.

The calibration curve indicates that the ABC₂-SPH underestimated mortality at lower ranges of the score and overestimated it at the higher ones. In other words, the less severely ill patients have had a worse outcome than the score could predict, as seen in Figure 3A.

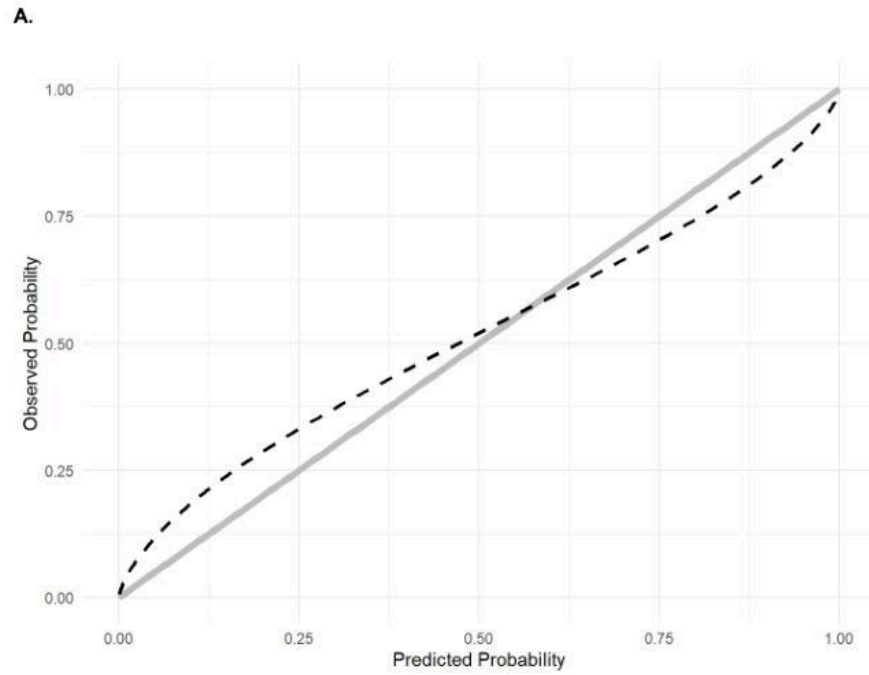


Figure 3A. Calibration of ABC₂-SPH.

SAPS-3 had an even greater underestimation of mortality at lower ranges and overestimation at the higher ranges (Figure 3B).

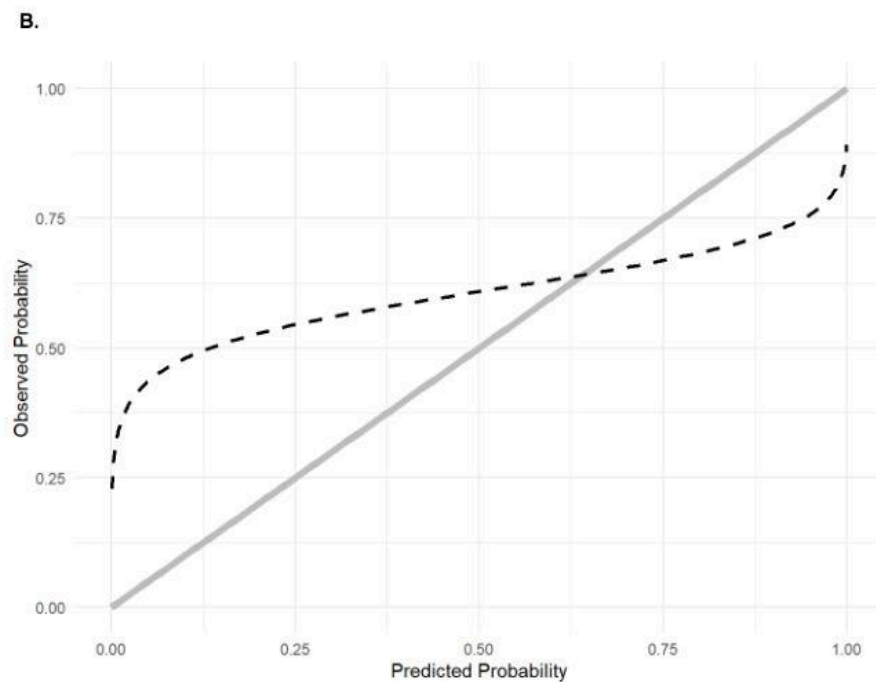


Figure 3B. Calibration of SAPS3.

The 4C Mortality score, on the other hand, underestimated mortality through all the ranges of the score (Figure 3C).

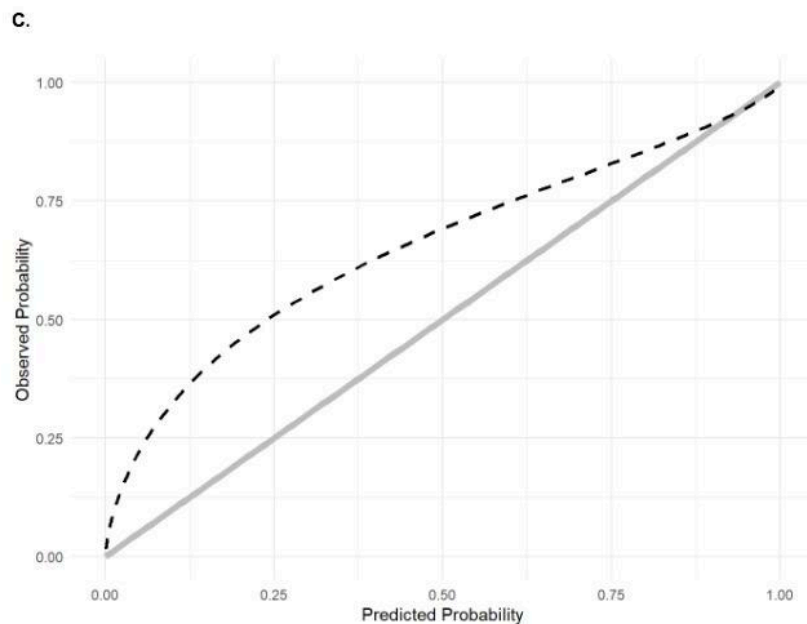


Figure 3C. Calibration of 4C Score.

For all three scores evaluated, p-value was equal to 0.000 for intercept = 0 and slope = 1, indicating that calibration was not satisfactory.

The calibration curves could not be produced for the remaining scores because it was not possible to access their original derivation data.

Discussion

In the present study, ABC₂-SPH presented a reasonable performance when applied during ICU admission in predicting COVID-19 in-hospital mortality, and it was significantly better than CURB-65, SOFA, NEWS2, SOARS, and the modified version of CHA₂DS₂-VASc. When comparing the performance of the ABC₂-SPH to the SAPS-3, 4C Score, and the score by Altschul et al., we did not observe significant differences.

In the context of the COVID-19 pandemic, many new risk scores were developed and others were tested, or even adapted. A modified version of CHA2DS2-VASc score (giving 1 point for the male sex and 0 points for the female sex, considering male sex a risk factor for COVID-19) was evaluated in 209 intensive care patients, with the rationale that endothelial dysfunction and thrombosis are important components of COVID-19 pathophysiology, but it had fair results (24).

Most of the studies carried out to test or develop risk scores for COVID-19 patients at ICU admission used small samples, increasing the imprecision and compromising the external validity of the results. For instance, a prospective study compared different early warning scores, applied at admission to the ICU, to predict mortality in 140 critically ill patients with laboratory-confirmed COVID-19 (18). The overall performance was intermediate, and the confidence intervals were too wide, conferring significant imprecision to the results. CRB-65, the best discriminatory tool in that study, showed an AUC of 0.720 (95% CI 0.630-0.811).

In a larger study, the performance of SAPS-3 was evaluated in 30,571 COVID-19 patients admitted to ICUs in Brazil. The model's discrimination was excellent, with an AUROC of 0.835 (95% CI 0.828–0.841). However, the mortality was considerably lower than in our cohort (15.0% vs 50.0%), as well as in other studies with critically ill COVID-19 patients from varied countries, which had a mortality rate between 26% to 50% (28–33). The low mortality rate may have influenced SAPS-3 outperformance in that specific study. Still, the calibration was inappropriate, with an underestimation of mortality in lower to intermediate-risk groups, and an overestimation in the higher-risk group (16).

An Italian group developed and internally validated a prediction model for 28-day mortality of critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU. This study

used clinical variables (age, obesity, procalcitonin, SOFA score, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio), with an excellent discriminatory capacity of 0.821 (95% CI 0.766-0.876) and 0.822 (95% CI 0.770-0.873), in the original and bootstrap models, respectively (34). Nevertheless, some limitations should be mentioned: the model lacks external validation, the authors included a relatively small sample of participants, and the inclusion of serum procalcitonin (a less available laboratory test) limits the widespread use of this score.

In a multicenter cohort in Italy, a machine learning (ML) approach was applied for the development and validation of a predictive model, utilizing many clinical variables. The performance was better when the variables were collected both at ICU admission and during ICU stay (even though with more than 85% of missing data) and were less satisfactory considering only the variables collected at ICU admission that had less than 85% of missing data (35). The sample was modest for a ML approach, with only 1,293 patients for score development, and less than 100 events in the external validation datasets. Still, there was no information on the imprecision of the results, as the authors did not provide the confidence intervals.

Knight et al (2020) developed and validated the 4C Mortality Score, which uses eight variables readily available at hospital admission, with reasonable discrimination for mortality (AUC 0.774, CI 95% 0.767-0.782) and excellent calibration. Nevertheless, this score was aimed to be used at the moment of hospital admission, not necessarily at ICU admission, and has not been validated for such use (20).

A multicenter retrospective cohort study carried out in Spain and conducted on patients transferred by ambulance to an emergency department evaluated the NEWS2 performance. The NEWS2 score provided an AUROC ranging from 0.825

for 1-day mortality to 0.777 for 90-day mortality. Nevertheless, the hospitalization rate of the 2,961 patients included was 78.6%, while patients that required ICU admission represented only 5.5% of the total participants, and no subgroup analysis was made (36).

The validation of the ABC₂-SPH in a large cohort of patients admitted to ICU due to COVID-19 complications could be helpful, given that other scores proved to be inaccurate in this scenario. Nevertheless, despite its excellent discrimination for mortality at hospital admission, the results were only reasonable when applied at ICU admission. The AUROC of 0.716 (95% CI 0.693-0.738) was considerably inferior to that observed in the original study (7). The same happened with the widely used SAPS-3, SOFA, and NEWS2, as described above, which had a worse performance than ABC₂-SPH.

We initially hypothesized that one of the reasons that could explain such unsatisfactory performances is that our cohort was composed exclusively of patients from Brazilian hospitals, including patients admitted during the worst wave of the pandemic in Brazil (27). This could have affected the performance of the scores, since the collapse of the health system may have led many patients to be admitted to ICUs at late phases of the disease, making their recovery more difficult. Another possibility could be that, under the huge saturations of the ICUs during the worst waves, the most critically ill patients did not get admitted into the ICU, with the ones with a better prognosis getting the priority. Nevertheless, in a subgroup analysis of the patients evaluated during the worst phase of the pandemic in Brazil, between March 1, 2021, and April 30, 2021, there was no significant difference in the performance of ABC₂-SPH (Supplementary Table S2).

Some aspects of each score may have had a negative impact on their performance in this study. ABC₂-SPH, for instance, uses the SF ratio ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) as one of its parameters: the lower the ratio, the higher the score, indicating a higher probability of death. Nevertheless, patients admitted to the ICU are frequently on mechanical ventilation (38.1% of all patients evaluated, being 49.1% among those who died and 27.3% among the survivors), which may lead to an inadequate degree of hyperoxia, not necessarily a less severe clinical state, and this could potentially mislead the score.

Besides that, of all the parameters included in ABC₂-SPH, involving different organ systems, only the SF ratio is directly related to the respiratory system, which is the main cause of death in COVID-19 patients (37). Perhaps, the inclusion of more parameters related to the respiratory system, such as the severity of lung involvement in computerized tomography, could improve the accuracy of the score. The use of imaging methods might cause some mistrust, being it operator-dependent, but the development of machine-learning techniques could eventually surpass this issue.

On the other hand, SOFA includes the mean arterial pressure as one of its parameters, giving it the same value as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio for the score (0 to 4 points). Nevertheless, unlike respiratory impairment, hypotension does not seem to be part of the main core of COVID-19 mortality, in the absence of a specific cause.

Likewise, SAPS-3 uses many different parameters which might not be as relevant for COVID-19 mortality. Age just above 40 years already scores 5 points, enough to almost double the probability of death. In contrast, according to our database, the risk of death in the age group of 40-49 years old is 33.5%, compared to 25.6% of those aged 18-29 years old. The risk of death, in reality, only doubles in

the age group of 60-69 years old (54.1%) (Supplementary Table S3). Furthermore, SAPS-3 includes a large number of variables that do not apply to our set of patients, such as the reason for ICU admission (in this study, admission for some reason other than COVID-19 was an exclusion criterion). And the same way that SOFA, mean arterial pressure is as valued as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio.

Therefore, we hypothesized that such imbalances between clinical importance and the weight of each variable included in the scores could be a reason for such unsatisfactory performances.

This study has limitations that deserve comments. Hospitals from different regional settings and different sizes were included in the study to increase external validity. However, infrastructure unbalances between them may have impacted the results. In addition, some of the scores ended up with fewer participants than others due to incomplete data, since data were imputed for variables with up to 30% missing values. SAPS-3, as mentioned above, is an example of that. Furthermore, the scores chosen to be included in the analysis were limited to the parameters available within our database, leaving some others out of the study.

Further and periodical adjustments, in a similar manner that happens with other risk scores which are subjected to continuous updates (such as APACHE and SAPS), should also be considered for $\text{ABC}_2\text{-SPH}$.

Conclusions

In this study, applying $\text{ABC}_2\text{-SPH}$ at ICU admission had a reasonable performance in predicting in-hospital mortality of COVID-19 critically ill patients, superior to other risk scores. In order to obtain excellent performance, nevertheless, it may be necessary to develop a new score for this specific subset of patients.

Acknowledgments

We would like to thank the hospitals which are part of this collaboration, for supporting this project: Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Faculdade de Medicina de Botucatu, Hospitais da Rede Mater Dei, Hospital Bruno Born, Hospital Cristo Redentor, Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Eduardo de Menezes, Hospital João XXIII, Hospital Julia Kubitschek, Hospital Mãe de Deus, Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro, Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Hospital Santa Cruz, Hospital Santa Rosália, Hospital Santo Antônio, Hospital São João de Deus, Hospital Semper, Hospital Universitário Canoas, Hospital Universitário Ciências Médicas, Hospital Universitário de Santa Maria, Instituto Orizonti, and Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

We also thank all the clinical staff at those hospitals, who cared for the patients, and all undergraduate students who helped with data collection.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the Brazilian National Commission for Research Ethics (CAAE: 30350820.5.1001.0008) on April 2, 2020, with the following title (free translation): "Evaluation of the laboratory, radiological and symptomatological profile of infected patients with the new coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) in hospitals in the State of Minas Gerais". The study title has been changed on June 10, 2020 to

"National multicenter hospital registry of patients with disease caused by SARS-COV-2 [COVID-19]", also in free translation.

Individual informed consent was waived by a regulatory board due to the severity of the situation and the use of deidentified data, based on medical chart review only. This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for observational cohort studies and it is in accordance with the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest

The author(s) declared no potential conflicts of interest concerning the research, authorship, and/or publication of this article.

Data availability statement

Data are available upon reasonable request.

Data Access, Responsibility, and Analysis

The lead authors (MSM and MCA) had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Transparency declaration

The lead authors (MSM and MCA) affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as originally planned (and, if relevant, registered) have been explained.

Financial support

This study was supported in part by Minas Gerais State Agency for Research and Development (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG) [grant number APQ-01154-21], National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS)/ National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq) [grants numbers 465518/2014-1 and 147122/2021-0] and CAPES Foundation (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) [Grant Number 88887.507149/2020-00].

Role of the funder/sponsor

The sponsors had no role in study design; data collection, management, analysis, and interpretation; writing the manuscript; and deciding to submit it for publication. MSM and MCA had full access to all the data in the study and had responsibility for the decision to submit it for publication.

Author contribution

Substantial contributions to the conception or design of the work: MSM, VN, MCP, LEF, YCNMBR.

Substantial contributions to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work: MCAN, VN, MCP, LEFR, YCNMBR, RLOA, FMBV, VMRG, COS, DMM, PAAD, JMC, AVS, AGRG, BPP, CCM, CCRC, CAC, DP, ERFM, EPAC, FA, FCCC, FJMN, FB, GMSG, HRV, JCN, KBR, LBZ, LCC, MDS, MC, MACB, MNV, NPFB, NRO, RL, SCF, SFA, PDP, MSM.

Drafted the work: MCAN, VN, PDP, MSM.

Revised the manuscript critically for important intellectual content: all authors.

Final approval of the version to be published: all authors.

Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: MSM and MCAN.

References

1. Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, et al.: The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science* 2020; 369:413–422. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abc0035>
2. Saha S, Tanmoy AM, Tanni AA, et al.: New waves, new variants, old inequity: a continuing COVID-19 crisis [Internet]. *BMJ Global Health* 2021; 6:e007031[cited 2022 Jul 22] Available from: <https://gh.bmj.com/content/6/8/e007031>
3. CDC: Variants of the virus [Internet]. *Centers for Disease Control and Prevention* 2022; [cited 2022 Jul 23] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/index.html>
4. Dyson L, Hill EM, Moore S, et al.: Possible future waves of SARS-CoV-2 infection generated by variants of concern with a range of characteristics [Internet]. *Nat Commun* 2021; 12:1–13[cited 2022 Jul 23] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25915-7>
5. Zhao Z, Chen A, Hou W, et al.: Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19 [Internet]. *PLoS One* 2020; 15:e0236618 Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236618>
6. Sung J, Choudry N, Bachour R: Development and validation of a simple risk score for diagnosing COVID-19 in the emergency room [Internet]. *Epidemiol Infect* 2020; 148:e273 Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268820002769>
7. Milena S. Marcolino MD M, Pires MC, Ramos LEF, et al.: ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores [Internet]. *Int J Infect Dis* 110:281–308 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.049>
8. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al.: Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support [Internet]. *J Biomed Inform* 2009; 42:377–381 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
9. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al.: The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners [Internet]. *J Biomed Inform* 2019; 95:103208 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
10. Soriano Marcolino M, Minelli Figueira R, Pereira Afonso Dos Santos J, et al.: The Experience of a Sustainable Large Scale Brazilian Telehealth Network [Internet]. *Telemed J E Health* 2016; 22:899–908 Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/tmj.2015.0234>
11. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al.: Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD):

- the TRIPOD statement [Internet]. *BMJ* 2015; 350:g7594 Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7594>
12. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al.: Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration [Internet]. *Ann Intern Med* 2015; 162:W1–73 Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M14-0698>
 13. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al.: PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies [Internet]. *Ann Intern Med* 2019; 170:51–58 Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M18-1376>
 14. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, et al.: Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain [Internet]. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1525–1536 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>
 15. Vicka V, Januskeviciute E, Miskinyte S, et al.: Comparison of mortality risk evaluation tools efficacy in critically ill COVID-19 patients [Internet]. *BMC Infect Dis* 2021; 21:1173 Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06866-2>
 16. Kurtz P, Bastos LSL, Salluh JIF, et al.: SAPS-3 performance for hospital mortality prediction in 30,571 patients with COVID-19 admitted to ICUs in Brazil [Internet]. *Intensive Care Med* 2021; 47:1047–1049 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06474-3>
 17. Metnitz PGH, Moreno RP, Fellingner T, et al.: Evaluation and calibration of SAPS 3 in patients with COVID-19 admitted to intensive care units [Internet]. *Intensive Care Med* 2021; 47:910–912 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06436-9>
 18. Tyagi A, Tyagi S, Agrawal A, et al.: Early Warning Scores at Time of ICU Admission to Predict Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients [Internet]. *Disaster Med Public Health Prep* 2021; 1–5 Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/dmp.2021.208>
 19. Mumtaz SA, Shahzad SA, Ahmed I, et al.: External validation of 4C ISARIC mortality score in the setting of a Saudi Arabian ICU. Retrospective study [Internet]. *SSRN Electron J* 2021; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3907099>
 20. Knight SR, Ho A, Pius R, et al.: Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score [Internet]. *BMJ* 2020; 370[cited 2022 Jul 23] Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3339>
 21. Chua F, Vancheeswaran R, Draper A, et al.: Early prognostication of COVID-19 to guide hospitalisation versus outpatient monitoring using a point-of-test risk prediction score [Internet]. *Thorax* 2021; 76:696–703[cited 2022 Mar 31] Available from: <https://thorax.bmj.com/content/76/7/696>

22. Neto FL, Marino LO, Torres A, et al.: Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study [Internet]. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:1037.e1–1037.e8[cited 2022 Mar 31] Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X21001361/abstract>
23. Altschul DJ, Unda SR, Benton J, et al.: A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients [Internet]. *Sci Rep* 2020; 10:16726 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73962-9>
24. Gunduz R, Yildiz BS, Ozdemir IH, et al.: CHA2DS2-VASc score and modified CHA2DS2-VASc score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients [Internet]. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52:914–924 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02427-1>
25. R Core Team (2020) R A Language and Environment for ...R Core Team (2020) R A Language and Environment for [Internet]. <https://scirp.org/referencespapershttps://scirp.org/referencespapershttps://www.scirp.org/referencehttps://www.scirp.org/reference> Available from: <https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3064798>
26. Rufibach K: Use of Brier score to assess binary predictions [Internet]. *J Clin Epidemiol* 2010; 63:938–9; author reply 939 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.11.009>
27. Coronavírus brasil [Internet]. [cited 2022 Aug 4] Available from: <https://covid.saude.gov.br>
28. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators: Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study [Internet]. *Lancet* 2021; 397:1885–1894 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00441-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00441-4)
29. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, et al.: Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States [Internet]. *Ann Intern Med* 2021; 174:613–621 Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-5327>
30. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al.: Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series [Internet]. *N Engl J Med* 2020; 382:2012–2022 Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
31. Tan E, Song J, Deane AM, et al.: Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *Chest* 2021; 159:524–536 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.014>
32. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, et al.: Acute complications and mortality in

- hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Crit Care* 2020; 24:389 Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03022-1>
33. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.: Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [Internet]. *JAMA* 2020; 323:1574–1581[cited 2022 Jul 21] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
 34. Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, et al.: Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model [Internet]. *PLoS One* 2021; 16:e0254550 Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254550>
 35. Lorenzoni G, Sella N, Boscolo A, et al.: COVID-19 ICU mortality prediction: a machine learning approach using SuperLearner algorithm [Internet]. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care* 2021; 1:1–10[cited 2022 Mar 31] Available from: <https://janesthanalgcritcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s44158-021-00002-x>
 36. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Ortega GJ, et al.: One-on-one comparison between qCSI and NEWS scores for mortality risk assessment in patients with COVID-19 [Internet]. *Ann Med* 2022; 54:646–654 Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2042590>
 37. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, et al.: Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18:1876–1885 Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1076OC>

Supplementary Files

Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to hospital with COVID-19 - including non-missing cases.

| Characteristics | Total n=3037 ¹ | Non-missing cases (%) | Died n=1518 ¹ | Non-missing cases (%) | Discharged alive n= 1519 ¹ | Non-missing cases (%) | p-value ² |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------|
| Age (years) | 61.0 [50.0; 70.0] | 3037 (100%) | 65.0 [56.0, 73.8] | 1518 (100%) | 57.0 [46.0, 66.0] | 1519 (100%) | < 0.001 |
| Sex at birth male | 1697 (55.9%) | 3037 (100%) | 869 (57.2%) | 1518 (100%) | 828 (54.5%) | 1519 (100%) | 0.138 |
| Comorbidities | | | | | | | |
| Hypertension | 1766 (58.1%) | 3037 (100%) | 975 (64.2%) | 1518 (100%) | 791 (52.1%) | 1519 (100%) | < 0.001 |
| Coronary artery disease | 146 (4.8%) | 3037 (100%) | 94 (6.2%) | 1518 (100%) | 52 (3.4%) | 1519 (100%) | < 0.001 |
| Heart failure | 160 (5.3%) | 3037 (100%) | 101 (6.7%) | 1518 (100%) | 59 (3.9%) | 1519 (100%) | < 0.001 |
| Atrial fibrillation or flutter | 60 (2.0%) | 3037 (100%) | 35 (2.3%) | 1518 (100%) | 25 (1.6%) | 1519 (100%) | 0.191 |
| Stroke | 65 (2.1%) | 3037 (100%) | 40 (2.6%) | 1518 (100%) | 25 (1.6%) | 1519 (100%) | 0.060 |
| COPD | 114 (3.8%) | 3037 (100%) | 71 (4.7%) | 1518 (100%) | 43 (2.8%) | 1519 (100%) | 0.007 |
| Diabetes mellitus | 1001 (33.0%) | 3037 (100%) | 589 (38.8%) | 1518 (100%) | 412 (27.1%) | 1519 (100%) | < 0.001 |
| Obesity (BMI>30kg/m ²) | 851 (28.0%) | 3037 (100%) | 428 (28.2%) | 1518 (100%) | 423 (27.8%) | 1519 (100%) | 0.831 |
| Cirrhosis | 6 (0.2%) | 3037 (100%) | 4 (0.3%) | 1518 (100%) | 2 (0.1%) | 1519 (100%) | 0.414 |
| Cancer | 65 (2.1%) | 3037 (100%) | 38 (2.5%) | 1518 (100%) | 27 (1.8%) | 1519 (100%) | 0.167 |
| Number of comorbidities | | 3037 (100%) | | 1518 (100%) | | 1519 (100%) | < 0.001 |
| 0 | 828 (27.3%) | | 341 (22.5%) | | 487 (32.1%) | | |
| 1 | 917 (30.2%) | | 431 (28.4%) | | 486 (32.0%) | | |
| 2 | 703 (23.1%) | | 390 (25.7%) | | 313 (20.6%) | | |
| 3 | 473 (15.6%) | | 276 (18.2%) | | 197 (13.0%) | | |
| ≥ 4 | 116 (3.8%) | | 80 (5.3%) | | 36 (2.4%) | | |
| Clinical assessment | | | | | | | |
| Heart rate (bpm) | 86.0 [75.0; 99.0] | 2956 (97%) | 88.0 [75.0, 101.0] | 1475 (97%) | 85.0 [75.0, 96.0] | 1481 (97%) | 0.001 |
| SF ratio | 101.1 [95.0; 160.0] | 2504 (82%) | 98.9 [93.7; 141.4] | 1248 (82%) | 105.3 [96.8; 192.0] | 1256 (83%) | < 0.001 |
| Respiratory rate (ripm) | 24.0 [20.0; 28.0] | 2535 (83%) | 24.0 [20.0; | 1239 (82%) | 24.0 [20.0; 29.0] | 1296 (85%) | 0.110 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|------------|---------|
| GCS < 15 | 190 (6.8%) | 2787 (92%) | 28.0] 120 (8.7%) | 1379 (91%) | 70 (5.0%) | 1408 (93%) | < 0.001 |
| Systolic blood pressure | | 2585 (85%) | | 1283 (85%) | | 1302 (86%) | < 0.001 |
| ≥ 90 mmHg | 1973 (76.3%) | | 864 (67.3%) | | 1109 (85.2%) | | |
| < 90 mmHg | 30 (1.2%) | | 23 (1.8%) | | 7 (0.5%) | | |
| Inotrope requirement | 582 (22.5%) | | 396 (30.9%) | | 186 (14.3%) | | |
| Diastolic blood pressure | | 2560 (84%) | | 1273 (84%) | | 1287 (85%) | < 0.001 |
| > 60 mmHg | 1729 (67.5%) | | 741 (58.2%) | | 988 (76.8%) | | |
| ≤ 60 mmHg | 249 (9.7%) | | 136 (10.7%) | | 113 (8.8%) | | |
| Inotrope requirement | 582 (22.7%) | | 396 (31.1%) | | 186 (14.5%) | | |
| FiO ₂ (%) | 0.9 [0.6; 0.9] | 2527 (83%) | 0.9 [0.7; 1.0] | 1262 (83%) | 0.9 [0.5; 0.9] | 1265 (83%) | < 0.001 |
| O ₂ saturation (%) | 94.0 [90.0; 96.0] | 2994 (99%) | 93.0 [90.0; 96.0] | 1492 (98%) | 94.0 [91.2; 97.0] | 1502 (99%) | < 0.001 |
| Laboratory parameters | | | | | | | |
| Platelet count (10 ⁹ /L) | 229 [178; 294] | 2907 (96%) | 212 [165.5; 275.5] | 1443 (95%) | 244 [194; 308.25] | 1464 (96%) | < 0.001 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.9 [0.7; 1.4] | 2616 (86%) | 1.1 [0.8; 1.9] | 1289 (85%) | 0.8 [0.7; 1.1] | 1327 (87%) | < 0.001 |
| Urea, mg/dL | 49.0 [34.1; 77.0] | 2852 (94%) | 60.0 [40.0; 94.7] | 1422 (94%) | 42.0 [30.0; 58.7] | 1430 (94%) | < 0.001 |
| C-reactive protein (mg/L) | 120.0 [71.8; 198.0] | 2219 (73%) | 132.7 [81.9; 216.8] | 1114 (73%) | 107.3 [62.0; 186.0] | 1105 (73%) | < 0.001 |
| pO ₂ (mmHg) | 77.0 [62.6; 99.5] | 2862 (94%) | 75.0 [61.0; 97.5] | 1430 (94%) | 78.0 [64.7; 102.6] | 1432 (94%) | < 0.001 |
| pCO ₂ (mmHg) | 39.0 [34.0; 37.0] | 2614 (86%) | 40.0 [34.0; 49.5] | 1292 (85%) | 38.0 [34.0; 44.3] | 1322 (87%) | < 0.001 |
| Score calculation | | | | | | | |
| SOFA | 5 [3; 8] | 329 (11%) | 7 [4; 9] | 168 (11%) | 4 [3; 6] | 158 (10%) | < 0.001 |
| SAPS-3 | 54 [46; 62] | 541 (18%) | 55 [49; 63] | 305 (20%) | 51 [42; 59] | 236 (16%) | < 0.001 |

¹n (%); Median (IQR) ²Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test. BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GCS: Glasgow Coma Score; NLR: neutrophils-to-lymphocytes ratio; SF ratio: SpO₂/FiO₂ ratio.

Supplementary Table 2. Discrimination ability for each score applied in the database of covid-19 patients admitted to the intensive care unit between March 1, 2021, and April 30, 2021.

| Model | N* | AUROC (95%CI) |
|---|-----------|----------------------|
| ABC ₂ -SPH | 1,210 | 0.725 (0.697-0.752) |
| Altschul et al | 1,009 | 0.722 (0.691-0.751) |
| 4C Mortality Score | 717 | 0.718 (0.682-0.754) |
| CURB-65 | 1,592 | 0.662 (0.636-0.687) |
| SOARS | 1,896 | 0.655 (0.631-0.679) |
| Modified CHA ₂ DS ₂ -VASc | 2,097 | 0.639 (0.616-0.663) |
| NEWS2 | 762 | 0.603 (0.560-0.643) |
| SOFA | 468 | 0.596 (0.546-0.644) |
| SAPS-3 | 269 | 0.537 (0.466-0.605) |

*Complete case analysis. Data were imputed for variables with up to 30% missing values.

Supplementary Table 3. Deaths according to age group.

| Age group (years) | Died | N | Deaths/N (%) |
|--------------------------|-------------|----------|---------------------|
| 18-29 | 21 | 82 | 25.6 |
| 30-39 | 65 | 225 | 28.9 |
| 40-49 | 143 | 427 | 33.5 |
| 50-59 | 299 | 675 | 44.3 |
| 60-69 | 431 | 797 | 54.1 |
| 70-79 | 370 | 570 | 64.9 |
| ≥ 80 | 189 | 261 | 72.4 |

7. COMENTÁRIOS DA BANCA EXAMINADORA

A banca ressaltou que alguns escores avaliados neste estudo são habitualmente utilizados em contextos muito diferentes entre si. SAPS-3 e SOFA, por exemplo, de fato são muito usados no contexto de terapia intensiva (o foco deste trabalho), ao passo que o NEWS é mais aplicado como forma de triagem inicial, na porta de entrada dos serviços, por exemplo (COVINO *et al.*, 2020; LIM, WAN TIN *et al.*, 2019; NICE, 2017).

Uma outra característica que seria importante para um escore de risco voltado a pacientes críticos com covid-19, e que não havia sido comentada previamente, é a capacidade deste escore ser atualizado conforme a evolução do paciente, tornando-se uma ferramenta longitudinal de acompanhamento clínico.

Além disso, também foi destacada importância de serviços de Telemedicina durante a crise sanitária da covid-19, entre eles o Centro de Telessaúde da UFMG, do qual fazem parte alguns pesquisadores deste estudo. Estes serviços foram responsáveis por atender pacientes assintomáticos ou com quadros leves, e também para detectar sinais de gravidade ou pacientes sob risco de evoluir mal.

A banca também apontou um erro de digitação contido na tabela 3 do artigo publicado ("Table 3", página 64 desta dissertação), na qual, quando comparava-se o desempenho do ABC2-SPH com o SAPS-3, o p-valor lia-se "0.0046", e não "0.0446", que é o valor correto, e que mostra que a AUROC não foi diferente entre os dois escores. Tal erro foi reportado para a revista *Frontiers in Medicine: Intensive Care Medicine and Anesthesiology* em dezembro de 2023 como uma correção, que deverá ser publicada em data ainda não informada pela revista.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foi feita uma análise do desempenho de diversos escores quanto à capacidade de prever o risco de óbito em pacientes com covid-19 no momento da internação em UTI. Este uso específico havia sido até o momento pouco estudado, com resultados bastante variados entre os estudos, conforme discutido acima.

Possuir um escore de risco para mortalidade que seja eficiente e confiável para ser aplicado no momento de admissão na UTI pode ser importante para avaliar o desempenho de cada centro, alocar recursos de maneira racional de acordo com o perfil de cada paciente, e possibilitar a implementação de medidas de melhoria no tratamento destes pacientes.

Em nossa coorte, a primeira do Brasil avaliada neste contexto, nenhum dos escores avaliados obteve um desempenho excelente. Assim, como perspectivas futuras, este estudo denota uma necessidade de novos estudos com o intuito de criar um escore voltado especificamente para ser aplicado em pacientes com covid-19 no momento da admissão em UTI. Além disso, seria possível também comparar o desempenho dos diferentes escores, incluindo o ABC₂-SPH, nos pacientes com passagem prévia por enfermagem com aqueles admitidos diretamente em UTI.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALETREBY, Waleed Tharwat *et al.* External Validation of 4C ISARIC Mortality Score in Critically ill COVID-19 Patients from Saudi Arabia. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, v. 10, n. 1, p. 19–24, jan. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_480_21>.

ALTSCHUL, David J. *et al.* A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 16726, 7 out. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73962-9>>.

ARENTZ, Matt *et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 16, p. 1612–1614, 28 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>>.

ARTERO, Arturo *et al.* Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *Journal of general internal medicine*, v. 36, n. 5, p. 1338–1345, maio 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-06626-7>>.

BOUTON, Tara C. *et al.* Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 5 abr. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2022.04.04.22273429>>.

CDC. *Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>>. Acesso em: 30 jan. 2023.

CEVIK, Muge *et al.* Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, v. 371, p. m3862, 23 out. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>>.

CHUA, Felix *et al.* Early prognostication of COVID-19 to guide hospitalisation versus outpatient monitoring using a point-of-test risk prediction score. *Thorax*, v. 76, n. 7, p. 696–703, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://thorax.bmj.com/content/76/7/696>>. Acesso em: 31 mar. 2022.

CLARKE, Kristie E. N. *et al.* Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e3>>. , 2022

COLLINS, Gary S. *et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*, v. 350, p. g7594, 7 jan. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7594>>.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The species Severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, v. 5, n. 4, p. 536–544, abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>>.

Coronavírus brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 4 ago. 2022.

COVID-19 Map. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

COVINO, Marcello *et al.* Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*, v. 156, p. 84–91, nov. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.08.124>>.

CROWSON, Cynthia S.; ATKINSON, Elizabeth J.; THERNEAU, Terry M. Assessing calibration of prognostic risk scores. *Statistical methods in medical research*, v. 25, n. 4, p. 1692–1706, ago. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0962280213497434>>.

CUMMINGS, Matthew J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 20 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.15.20067157>>.

GERSHENGORN, Hayley B. *et al.* Predictive Value of Sequential Organ Failure Assessment Score across Patients with and without COVID-19 Infection. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 19, n. 5, p. 790–798, maio 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202106-680OC>>.

GRASSELLI, Giacomo *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 28 abr. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>>. Acesso em: 21 jul. 2022.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>>.

GUNDUZ, Ramazan *et al.* CHA2DS2-VASc score and modified CHA2DS2-VASc score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, v. 52, n. 3, p. 914–924, out. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02427-1>>.

GUPTA, Aakriti *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>>.

GUPTA, Rishi K. *et al.* Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study.

The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, v. 56, n. 6, dez. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03498-2020>>.

GUPTA, Shruti *et al.* Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA internal medicine*, v. 180, n. 11, p. 1436–1447, 1 nov. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>>.

HARRIS, Paul A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*, v. 42, n. 2, p. 377–381, abr. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>>.

HARRIS, Paul A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of biomedical informatics*, v. 95, p. 103208, jul. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>>.

HAVERS, Fiona P. *et al.* Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA internal medicine*, 21 jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>>.

HELMS, Julie *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 4 jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597>>.

HU, Zhiliang *et al.* Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China. Life sciences*, v. 63, n. 5, p. 706–711, maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>>.

COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. *Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Medicine*, v. 47, p. 60–73, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>>. , 2021

JONES, Alan E.; TRZECIAK, Stephen; KLINE, Jeffrey A. *The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. Critical Care Medicine*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819def97>>. , 2009

JONES, Terry C. *et al.* Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*, v. 373, n. 6551, 9 jul. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.abi5273>>.

KLOMPAS, Michael; BAKER, Meghan A.; RHEE, Chanu. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 324, n. 5, p. 441–442, 4 ago. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12458>>.

KNIGHT, Stephen R. *et al.* Risk stratification of patients admitted to hospital with

covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*, v. 370, 9 set. 2020. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3339>>. Acesso em: 23 jul. 2022.

KOTTECHA, Tushar *et al.* Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *European heart journal*, v. 42, n. 19, p. 1866–1878, 14 maio 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>>.

LEMOS, Daniele Rocha Queiros *et al.* Health system collapse 45 days after the detection of COVID-19 in Ceará, Northeast Brazil: a preliminary analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, p. e20200354, 3 jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0354-2020>>.

LI, Diangeng *et al.* Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*, v. 3, n. 5, p. e208292, 1 maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>>.

LIM, Wan Tin *et al.* Use of the National Early Warning Score (NEWS) to Identify Acutely Deteriorating Patients with Sepsis in Acute Medical Ward. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, v. 48, n. 5, p. 145–149, maio 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210251>>.

LIM, W. S. *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, v. 58, n. 5, p. 377–382, maio 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>>.

LIOTTA, Eric M. *et al.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, v. 7, n. 11, p. 2221–2230, nov. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ACN3.51210>>.

LI, Xintong *et al.* Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ*, v. 376, p. e068373, 16 mar. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-068373>>.

MAO, Ling *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>>.

MARCOLINO, Milena S.; PIRES, Magda C.; *et al.* ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 110, p. 281–308, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221006056>>.

MARCOLINO, Milena S.; ZIEGELMANN, Patricia K.; *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the

Brazilian COVID-19 registry. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 107, p. 300–310, jun. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>>.

MENNI, Cristina *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*, v. 399, n. 10335, p. 1618–1624, 23 abr. 2022. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)>.

METNITZ, Philipp G. H. *et al.* Evaluation and calibration of SAPS 3 in patients with COVID-19 admitted to intensive care units. *Intensive care medicine*, v. 47, n. 8, p. 910–912, ago. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06436-9>>.

METNITZ, Philipp G. H. *et al.* SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive care medicine*, v. 31, n. 10, p. 1336–1344, out. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2762-6>>.

MOHEB, Mohamad El *et al.* *Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19*. *JAMA*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.19400>>. , 2020

MOONS, Karel G. M. *et al.* Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, v. 162, n. 1, p. W1–73, 6 jan. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-0698>>.

MORENO, Rui P. *et al.* SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care medicine*, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, out. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>>.

MURTHY, Srinivas *et al.* Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ open*, v. 9, n. 1, p. E181–E188, 8 mar. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20200250>>.

NEPAL, Gaurav *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical care / the Society of Critical Care Medicine*, v. 24, n. 1, p. 421, 13 jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>>.

NETO, Felipe Lazar *et al.* Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 27, n. 7, p. 1037.e1–1037.e8, 1 jul. 2021. Disponível em: <<http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X21001361/abstract>>. Acesso em: 31 mar. 2022.

ORAN, Daniel P.; TOPOL, Eric J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Annals of internal medicine*, v. 174, n. 5, p. 655–662, maio 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7326/M20-6976>>.

PIJLS, Bart G. *et al.* Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open*, v. 11, n. 1, p. e044640, 11 jan. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>>.

POLACK, Fernando P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>>.

POTERE, Nicola *et al.* Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical care / the Society of Critical Care Medicine*, v. 24, n. 1, p. 389, 2 jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03022-1>>.

R Core Team (2020) R A Language and Environment for ...R Core Team (2020) R A Language and Environment for. <https://scirp.org › referencespapershttps://scirp.org › referencespapershttps://www.scirp.org › referencehttps://www.scirp.org › reference>, [S.d.]. Disponível em: <<https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3064798>>.

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>>.

RUFIBACH, Kaspar. *Use of Brier score to assess binary predictions*. *Journal of clinical epidemiology*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.11.009>>. , ago. 2010

NICE. *Sepsis: recognition, diagnosis and early management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 13, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32011837>>.

SEYMOUR, Christopher W. *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 315, n. 8, p. 762–774, 23 fev. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0288>>.

SHAO, Shih-Chieh *et al.* Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, v. 50, n. 5, p. 1445–1453, 11 set. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afab103>>.

SILVA, Severino Jefferson Ribeiro Da; PENA, Lindomar. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, v. 13, p.

100287, dez. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100287>>.

SINGER, Mervyn *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 315, n. 8, p. 801–810, 23 fev. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.

STRINGHINI, Silvia *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet*, v. 396, n. 10247, p. 313–319, 1 ago. 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)>.

UNASUS. *Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença*. 2020. Disponível em:

<<https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

UYSAL, Emine *et al.* Chest CT findings in RT-PCR positive asymptomatic COVID-19 patients. *Clinical imaging*, v. 77, p. 37–42, set. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.030>>.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>>. Acesso em: 1 jan. 2023.

WANG, Wenling *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 18, p. 1843–1844, 12 maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>>.

WANG, Yanrong *et al.* Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *The Journal of infectious diseases*, v. 221, n. 11, p. 1770–1774, 11 maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>>.

WHO *Coronavirus (COVID-19) dashboard*. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

WHO. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 6 ago. 2022.

WHO. *COVID-19 continues to disrupt essential health services in 90% of countries*. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/23-04-2021-covid-19-continues-to-disrupt-essential-health-services-in-90-of-countries>>. Acesso em: 26 jan. 2023.

WHO. *Tracking SARS-CoV-2 variants*. 2023a. Disponível em:

<<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

WHO. *Previously circulating VOIs*. 2023b. Disponível em: <<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/previously-circulating-vois>>. Acesso em: 1 fev. 2023.

WIERSINGA, W. Joost *et al.* *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *JAMA*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>>. , 2020

WOLFF, Robert F. *et al.* PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Annals of internal medicine*, v. 170, n. 1, p. 51–58, 1 jan. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7326/M18-1376>>.

WU, Changgang *et al.* Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Frontiers of medicine*, v. 8, p. 603558, 29 abr. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.603558>>.

WU, Yu *et al.* Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, v. 5, n. 8, p. e2228008, 1 ago. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>>.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 7 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>>.

YANG, Xiaobo *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)>.

ZHENG, Shufa *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* , v. 369, p. m1443, 21 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1443>>.

ZOU, Lirong *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*, v. 382, n. 12, p. 1177–1179, 19 mar. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2001737>>.