

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LEONARDO JOAQUIM SOARES DE LIMA
VICTORIA PIANTINO

**VALIDAÇÃO DO PROTOCOLO 4-C MORTALITY SCORE NA ESTRATIFICAÇÃO DE
RISCO DA COVID-19 EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DO
DISTRITO FEDERAL.**

BRASÍLIA

2022

LEONARDO JOAQUIM SOARES DE LIMA
VICTORIA PIANTINO

**VALIDAÇÃO DO PROTOCOLO 4-C MORTALITY SCORE NA ESTRATIFICAÇÃO DE
RISCO DA COVID-19 EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DO
DISTRITO FEDERAL.**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Tarquino Erastides Gavilanes Sanchez

BRASÍLIA

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todas as famílias que foram afetadas pela pandemia do COVID-19 no Brasil e no mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente aos nossos familiares e amigos pelo incentivo durante o período de confecção deste trabalho. Em especial, ao nosso querido amigo Henrique Santana, o qual nos prestou grande auxílio no decorrer deste projeto.

Agradecemos também o nosso orientador e a equipe do hospital em que foi orquestrada a pesquisa, estes foram facilitadores cruciais para a elaboração da mesma, sem vocês não teríamos obtido êxito.

EPÍGRAFE

"A mente despreparada não pode ver a mão estendida de oportunidades."

Alexander Fleming

RESUMO

A pandemia da COVID-19 trouxe consigo diversos desafios, entre estes a sobrelotação e oneração dos sistemas de saúde no Brasil e no mundo. Assim, o 4-C Mortality Score foi desenvolvido como ferramenta de predição de risco em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2, sendo útil no momento de decisão clínica pelos profissionais de saúde. Tal ferramenta foi amplamente analisada em países estrangeiros e mostrou-se eficaz. Contudo, em uma população urbana do Brasil, ainda há uma carência de estudos que demonstram sua acurácia no momento da triagem baseando-se na situação epidemiológica do país. Dessa forma, este estudo de coorte retrospectivo analisou 177 pacientes internados em um hospital público do Distrito Federal devido a COVID por meio da aplicação do escore e da observação do desfecho clínico (alta hospitalar ou morte) e analisou a acurácia do teste de predição neste hospital nacional. Foi observado um percentual de 15,25% de mortes totais na amostra, destes 12,99% é referente aos grupos de risco alto e muito alto determinados pelo escore. A área abaixo da curva (AUC) calculada a partir dos 4 grupos de risco foi de 0,748 (0,641 - 0,855) e demonstrou-se muito semelhante às demais pesquisas elaboradas em outros países. Dessa forma, o estudo demonstrou que a ferramenta 4-C Mortality Score pode ser utilizada para estimativa de prognóstico em pacientes com COVID-19 apoiando a tomada de decisão mais segura aos profissionais de saúde. Entretanto, mais estudos devem ser elaborados em diferentes regiões do país para ampliar essa afirmação e o estudo não levou em consideração a imunização dos pacientes contra a COVID-19.

Palavras-chave: 4-c Mortality Score; Regra de Predição Clínica; COVID-19.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

<i>Receiver operating characteristic curve - ROC</i>	Pág. 10
<i>Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve - AUC</i>	Pág. 10
<i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium - ISARICS</i>	Pág. 13
<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)</i>	Pág. 16
Proteína C Reativa (PCR)	Pág. 22
FIGURA 1 - Sumarização das etapas de seleção da amostra	Pág. 18
GRÁFICO 1 - Desfecho clínico relacionado ao sexo ao nascer	Pág. 19
GRÁFICO 2 - Desfecho clínico relacionado com faixa etária	Pág. 19
GRÁFICO 3 - Desfecho clínico relacionado ao número de comorbidades	Pág. 20
GRÁFICO 4 - Desfecho clínico relacionado a frequência respiratória	Pág. 20
GRÁFICO 5 - Desfecho clínico relacionado a saturação de oxigênio em ar ambiente	Pág. 21
GRÁFICO 6 - Desfecho clínico relacionado à Escala de Coma de Glasgow	Pág. 21
GRÁFICO 7 - Desfecho clínico relacionado ao valor sérico da uréia	Pág. 22
GRÁFICO 8 - Desfecho clínico relacionado ao valor sérico da proteína C reativa	Pág. 22
TABELA 1 - Características clínicas em pacientes internados com COVID-1	Pág. 23
GRÁFICO 9 - Desfecho clínico relacionado ao grupo de risco do 4-C Mortality Score	Pág. 24
TABELA 2 - Letalidade dos grupos de risco do 4-C Mortality Score	Pág. 24
TABELA 3 - Resultado a análise comparando os valores do grupo de baixo risco e de risco muito alto	Pág. 25
TABELA 4 - Resultado da análise comparando os 4 grupos de risco	Pág. 25
FIGURA 2 - Curva Característica de Operação do Receptor (ROC)	Pág. 26
ANEXO A - 4-C Mortality Score for in-hospital mortality in patients with covid-19	Pág. 31
ANEXO B - Condições Clínicas do Índice de Comorbidade de Charlson	Pág. 32
ANEXO C - Escala de Coma de Glasgow	Pág. 33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
4. MÉTODO	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	31

1. INTRODUÇÃO

A pandemia do novo coronavírus, ocasionada pelo Sars-CoV-2, é uma ameaça importante para a saúde global devido a elevada taxa de transmissibilidade do vírus. Desde a descoberta da doença e início da pandemia em 2019 até o momento atual (2022), o COVID-19 já infectou 555 milhões de pessoas no mundo ocasionando uma mortalidade em mais de 6 milhões de indivíduos de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2022). Conforme previsto por diversos autores, a problemática protagonista dos elevados números de casos de infecção pelo novo coronavírus é o aumento da demanda de atendimentos e internações hospitalares. (NORONHA et al, 2020) (DA SILVA e PROCÓPIO, 2021)

O COVID-19 pode se apresentar clinicamente de três formas clínicas: pacientes assintomáticos, com doença respiratória aguda e com pneumonias de diferentes graus de gravidade (XAVIER et al, 2020). Apesar 80% dos casos terem um bom prognóstico cerca de 5% a 10 % dos pacientes infectados podem evoluir para as complicações mais graves como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), disfunção cardíaca, hepática, renal e sepse (GUO et al, 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 15% dos pacientes infectados pelo Sars-CoV irão necessitar de oxigenioterapia em unidade hospitalar e 5% desse grupo precisará de cuidados na unidade de terapia intensiva (WHO, 2020).

De acordo com o Chinese Center for Disease Control and Prevention, os principais fatores de risco na COVID-19 estão relacionados a idade avançada do paciente e a presença de comorbidades tais como: cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças respiratória crônicas e neoplasias (CCDC, 2020). Assim foram criadas diversas as ferramentas com o objetivo de compilar esses fatores de risco e auxiliar os profissionais da área da saúde na decisão clínica demonstrando a dificuldade na aplicação desses mesmos e com a maioria deles apresentando poucos benefícios na decisão clínica (WYNANTS et al, 2020) (GUPTA et al, 2020).

O grupo de pesquisadores da OMS - International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium (ISARIC), desenvolveram o Coronavirus Clinical Characterisation Consortium (ISARIC-4C) para determinação de um escore de mortalidade em pacientes infectados pelo COVID-19 o escore possui quatro grupos de risco: baixo, intermediário, alto e muito alto que são . O denominado 4-C Mortality Score (ANEXO A)

demonstrou resultados superiores quando comparado com escores preexistentes como qSOFA e CURB-65 e foi útil para a estratificação de risco de pacientes no serviço hospitalar (KNIGHT et al, 2020). Entretanto, a variação geográfica e sociodemográfica pode alterar a acurácia dos escores, sendo necessário estudos que validem a aplicação do 4-C Mortality Score em pacientes internados em hospitais públicos do Brasil. No Brasil a taxa de infectados já passa de 33 milhões de pessoas, com 680 mil mortes nos dois anos de pandemia.

Assim, o presente estudo pretende analisar o 4-C Mortality Score no contexto de um hospital público da capital nacional verificando o número de desfechos negativos e positivos relacionados à pontuação determinada pelo escore clínico dos pacientes internados.

OBJETIVOS

Objetivo geral: Validar o escore 4-C Mortality na predição de risco de mortalidade em pacientes internados na clínica médica de um hospital público de Brasília-DF, devido à infecção pelo COVID-19, durante a pandemia.

Objetivos específicos:

- Coletar os dados clínicos necessários para o cálculo do 4-C Mortality Score dos pacientes internados com o novo coronavírus em um Hospital do Distrito Federal.
- Determinar o valor individual do 4-C Mortality Score dos pacientes selecionados;
- Estratificar os pacientes em diferentes grupos de risco de acordo com a pontuação adquirida no 4-C Mortality Score;
- Acompanhar o desenvolvimento de um desfecho clínico (morte ou melhora) nesses pacientes em um período de 4 meses;
- Estimar a taxa de letalidade proporcional nesses pacientes de acordo com grupo de risco;
- Comparar a letalidade dos pacientes divididos em pacientes de muito alto risco e baixo risco estimando os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo e precisão de diagnóstico para validação do escore;
- Desenvolver um gráfico de Curva Característica de Operação do Receptor (ROC) utilizando o índice de letalidade encontrado de acordo com os grupos de risco.
- Calcular o valor da Área sob a Curva ROC (AUC) para determinar o valor de acurácia do 4-C Mortality Score.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O primeiro caso documentado de infecção pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) em humanos ocorreu em 2019 na China e desde então a COVID-19 (doença ocasionada pelo Sars-CoV-2) vêm tomando proporções mundiais e, em 11 de Março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia pela doença (PAHO, 2020). A pandemia é definida de acordo com o número crescente de novos casos no mundo e reflete a gravidade epidemiológica da patologia, a qual apresenta elevada incidência de infecção o que, indiretamente, ameaça o sistema socioeconômico das nações (WYNANTS e SOTGIU, 2021).

A COVID-19 pode acometer qualquer pessoa causando sintomas que vão de leves a graves, sendo que alguns pacientes estão mais propensos a desenvolver sintomatologia grave e, conseqüentemente, desfechos clínicos negativos. A propensão desses pacientes está intimamente relacionada à presença de fatores de risco para desenvolvimento da doença (CDC, 2020).

Foi observado que a idade avançada e maior que 65 anos configura-se como importante fator de risco de gravidade para a COVID-19 (ZHOU et al, 2020). Estudos alternativos já haviam determinado a idade avançada como fator de risco independente para outros vírus da família do coronavírus em que houve uma maior expressão de genes associados à inflamação como o NF-kappaB em indivíduos com este fator de risco quando comparados com os mais jovens na infecção pelo Sars-CoV (SMITS et al, 2010).

Um estudo realizado com cerca de 5279 pacientes internados com COVID-19 nos Estados Unidos da América demonstrou também que, além da idade avançada, alguns outros fatores se relacionam com o desenvolvimento de desfechos clínicos desfavoráveis nos pacientes internados com COVID-19, entre eles: presença de Doença Renal Crônica e Insuficiência Cardíaca. Esse mesmo estudo demonstrou maior prevalência de desenvolvimento de COVID-19 grave em homens, pessoas obesas, e em pacientes com elevação dos valores laboratoriais de proteína C reativa e queda da saturação periférica de oxigênio em ar ambiente (PETRILLI et al, 2020).

Em uma revisão sistemática foi reforçado que a obesidade é um fator importante para desenvolvimento de piores prognósticos, neste estudo foi utilizado o índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 kg/m² como determinante de obesidade e percebeu-se que:

quanto maior o IMC, maior foi o número de internações em Centros de Tratamento Intensivos (CTIs) e de necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva (FÖLDI et al, 2020).

Em outra análise, com cerca de 1,5 mil pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 na China, notou-se que o prognóstico da COVID-19 tinha índices de gravidade maiores em pacientes com alguma comorbidade clínica e em quem apresentou duas ou mais comorbidades tinha risco ainda maior no desenvolvimento de piores desfechos quando comparados com pacientes com apenas 1 comorbidade (GUAN et al, 2020).

Com o intuito de estratificar o risco de mortalidade de forma simplificada, o International Severe Acute Respiratory Infection Consortium (ISARIC) desenvolveu o COVID-19 Clinical Characterisation Consortium (4-C). O 4-C Mortality Score foi desenvolvido por meio de um estudo prospectivo de coorte com cerca de 35 mil participantes internados por COVID-19 e incluiu 8 variáveis no escore que podem ser obtidas no atendimento inicial, entre elas: idade, sexo ao nascer, número de comorbidades, frequência respiratória, saturação de oxigênio periférica em ar ambiente, nível de consciência calculado pela Escala de Coma de Glasgow (ANEXO C) e níveis laboratoriais de ureia sérica e proteína C reativa. (KNIGHT et al, 2020).

Antes do 4-C Mortality Score foi executada uma análise sobre diferentes modelos para avaliação de prognóstico em adultos com COVID-19 em que foram estudados 22 modelos. Nesta análise, modelos conhecidos, como o Q-SOFA e o CURB-65 não alcançaram resultados satisfatórios quando comparados com dados isolados como saturação de oxigênio em ar ambiente e a idade do paciente, dados clínicos que foram constatados no estudo como fortes preditores de risco e mortalidade (GUPTA et al, 2020).

Em uma outra pesquisa foi realizada uma revisão sistemática sobre os modelos de previsão para diagnóstico e prognóstico de COVID-19. Dentre 31 modelos, 10 estavam relacionados ao risco de mortalidade e progressão de gravidade. O trabalho mostrou que os modelos propostos estão mal relatados e com alto risco de viés sendo necessário a criação de novos modelos, que tragam maior confiabilidade. Isso não significa que os preditores desses modelos não possam ser usados para a criação de novos. (WYNANTS et al, 2020)

O estudo do ISARICS teve como objetivo avaliar e validar o O 4-C Mortality Score contra a COVID-19. O escore mostrou-se superior aos outros levando em conta as 8 variáveis utilizadas e uma classificação de risco onde os pacientes com no mínimo 15 pontos tiveram 62% de mortalidade e os pacientes com 3 pontos ou menos 1% de mortalidade. O escore

visa orientar as decisões clínicas e o tratamento escalonado adequado através das suas pontuações. (KNIGHT et al, 2020)

Tendo em vista a validação de um escore adequado para a avaliação inicial de gravidade e outra ferramenta contra a pandemia do COVID-19 uma nova pesquisa comparou o 4-C Mortality Score com outros modelos de estratificação conhecidos o CURB65, CRB65, Q-SOFA e NEWS. Nesta análise notou-se a importância de se ter uma estratificação de risco capaz de não só identificar a gravidade do COVID-19 mas também ser eficaz quando utilizada em outras infecções respiratórias e o 4-C Mortality Score mostrou-se dentro dessas características. (WELLBELOVED et al, 2021)

A situação do Brasil é crítica pois a disponibilidade de leitos está diminuindo. (FIOCRUZ, 2021). Um estudo que analisa a oferta e demanda por leitos hospitalares em diversos cenários demonstrou que o Brasil precisa de investimento para novos leitos e uma equipe capacitada para conseguir combater os casos mais graves de COVID-19. Além disso, os autores relataram que o uso de parâmetros internacionais para as internações podem não funcionar quando aplicados à realidade brasileira (NORONHA et al, 2020). Assim, faz-se necessário a validação de protocolos internacionais quando aplicados ao Brasil, tal como o 4-C Mortality Score.

Em um estudo retrospectivo, realizado em 2 hospitais universitários, um em São Paulo (Brasil) e o outro em Barcelona (Espanha), teve como objetivo comparar diferentes tipos de ferramentas de estratificação de risco do COVID-19. Foram compreendidos na análise 11 ferramentas, sendo 1 delas a 4-C Mortality Score que revelou resultados favoráveis por meio de uma Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) de 0.78 (95% IC 0.75 - 0.81). Em comparação com as demais ferramentas, somente a Pneumonia Severity Index (PSI) obteve resultado similar ao do 4-C escore com AUC: 0.79 (IC 0.77 - 0.82). (NETO et al, 2021)

Outro estudo semelhante foi protagonizado na Holanda e apresentou o 4-C Mortality Score como uma melhor ferramenta na predição de risco da COVID-19, quando paragonado com demais escores, excetuando-se o escore RISE UP nesse estudo. (VAN DAM et al 2021)

Entretanto, em estudo semelhante comparou-se o 4-C Mortality Score com os escores CURB-65 e COVID-GRAM, apresentando AUC respectivamente de 0.797, 0.898 e 0.684. O CURB-65 mostrou-se melhor neste estudo para identificar risco de letalidade. Contudo, o 4-C escore também apresentou resultado satisfatório, principalmente para identificar pacientes

com risco baixo de letalidade. Sendo assim, o estudo sugere utilizar o CURB-65 associado ao 4-C Mortality Score. (DOĞANAY e AK, 2021)

Em um estudo de coorte em Singapura com cerca de 450 pacientes com COVID-19 foi aplicado o 4-C Mortality Score e o escore demonstrou novamente uma performance favorável apresentando um AUC de 0.778 (95% IC 0.698 - 0.858). Por sua vez, ainda dividiu-se grupos analisados em vacinados e não vacinados e o 4-C não apresentou diferença significativa entre os grupos, o que representa que a ferramenta pode ser aplicada ao cenário atual com a imunização da população. (ONG et al, 2022)

Ainda sobre o tema da vacinação contra a COVID-19, 4-C Mortality Score foi aplicado em cerca de 76.588 participantes em um estudo de coorte prospectivo no sistema de saúde público de toda Inglaterra, Escócia e País de Gales para avaliar se a acurácia da ferramenta na estratificação de risco se mantinha apropriada mesmo com as mudanças no perfil da infecção por Sars-CoV-2, tais como: presença de novas variantes e de imunização da população. Assim, atestou-se que o escore mesmo em diferentes circunstâncias pode ser aplicado. (KNIGHT et al, 2022)

No Japão um estudo de coorte retrospectivo foi realizado em 49 hospitais de cuidados intensivos visando avaliar o escore de mortalidade 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) em pacientes asiáticos com doenças cardiovasculares utilizando registro nacional japonês que foi alimentado pela Sociedade de Circulação Japonesa. O desempenho do 4C Mortality Score foi avaliado e comparado com três modelos de predição que mostraram boa capacidade discriminatória (pontuação RISE UP, pontuação A-DROP e o Rapid Emergency Medicine Score (REMS)). O escore de mortalidade 4C demonstrou novamente uma performance favorável apresentando um AUC de 0,84 (IC 95% 0,80 a 0,88) para mortalidade hospitalar e 0,78 (IC 95% 0,74 a 0,81) para o desfecho composto. Esse estudo evidenciou que o escore de mortalidade 4C teve um bom desempenho e pode ser utilizado para classificação e alocação de recursos nos principais hospitais do país. (KURODA et al, 2021)

Em mais um estudo no Japão avaliou-se a utilidade do escore de mortalidade 4C em comparação com os escores convencionais. Neste estudo multicêntrico, foram recrutados pacientes com COVID-19. Entre 206 pacientes, 21 morreram, o 4C (0,84 (IC 95% 0,76-0,92) sendo superior que qSOFA, SOFA, A-DROP e CURB-65. Esse estudo evidenciou que o escore de mortalidade 4C é melhor para estimar mortalidade e gravidade em pacientes japoneses

com COVID-19 quando comparado aos outros scores aplicados neste estudo do que em outros sistemas de pontuação. (OCHO et al, 2022)

A identificação de um escore capaz de permitir uma alta segura do serviço de emergência é o foco deste estudo de coorte prospectivo realizado na Itália que utilizou 521 pacientes ambulatoriais com COVID-19. O escore de mortalidade 4C (4CMS) teve uma AUC de 0,82 para o desfecho primário (mortalidade em 30 dias por todas as causas ou internação hospitalar) e 0,93 para mortalidade, superando outros escores (CURB-65, qCSI, qSOFA, NEWS). Esse estudo evidenciou que o escore de mortalidade 4CMS em pacientes ambulatoriais com COVID-19 com pontuação ≤ 8 têm desfechos de baixo risco e podem receber alta com segurança do pronto-socorro. (MORELLO et al, 2022)

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo no Canadá que tinha como objetivo validar o escore de mortalidade 4C, originalmente desenvolvido no Reino Unido, para uma população canadense, e examinar seu desempenho ao longo do tempo. A AUC da pontuação 4C foi de 0,77 intervalo de confiança de 95% 0,79-0,87. Esse estudo evidenciou que a pontuação 4C é uma ferramenta válida para prognosticar mortalidade por COVID-19 em hospitais canadenses e pode ser usada para priorizar cuidados e recursos para pacientes com maior risco de morte. (JONES et al, 2021)

Um estudo de coorte retrospectivo realizado nos EUA buscou validar o 4-C Mortality Score analisando a acurácia do escore visualizando a mortalidade, em 30 dias, do Sars Cov-2 em pacientes do pronto socorro e hospitalizados. O estudo contou com a participação de 99 departamentos de emergência com o total de 6802 pacientes. Os resultados que o 4C obteve atingiram uma discriminação comparável no conjunto de dados RECOVER em comparação com o conjunto de dados original de validação 4C (AUROC: RECOVER 0,786 (IC 95% 0,773 a 0,799), validação 4C 0,763 (IC 95% 0,757 a 0,769). Portanto este estudo validou o 4C Score como preditor de risco de mortalidade em 30 dias em pacientes hospitalizados com Sars Cov-2. (GORDON et al, 2022)

Um hospital terciário da Filadélfia, PA realizou um estudo que buscou avaliar a precisão da mortalidade por COVID-19 em uma população urbana de adultos internados nos EUA utilizando o 4-C Mortality Score. Foram incluídos no estudo pacientes com PCR positivo para Sars Cov-2 hospitalizados no total de 426. O desfecho de interesse foi a mortalidade durante a admissão hospitalar ou mortalidade 30 dias após a alta. A área sob a curva característica do operador receptor do 4C Mortality Score foi de 0,85 (intervalo de confiança de 95%,

0,79-0,89). Portanto os médicos podem utilizar o escore em uma população urbana majoritariamente negra. (RILEY et al, 2022)

Um estudo realizado na Arábia Saudita buscava a validação do escore nos pacientes em estado crítico internados na unidade de terapia intensiva. Foram selecionados pacientes da primeira e da segunda onda de COVID-19 totalizando 1498, com uma letalidade de 38%. A utilização do 4c mortality score na estratificação de risco mostrou-se eficaz em pacientes criticamente enfermos e a área sob a curva do escore foi de 0,81 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,79–0,83, $P < 0,001$). (ALETRBY et al, 2022)

Um estudo de coorte realizado na Suíça buscava a validação do escore mais a implementação de outra variável, relação neutrófilo-linfócito (NLR), em busca de aprimorar o escore. Neste estudo a avaliação do escore foi realizada com 527 pacientes hospitalizados com COVID-19. Os resultados obtidos para o 4c mortality score foram de AUC = 0,85 (IC 95% 0,79–0,89) e a implementação do NLR não demonstrou melhora significativa. (WIRTH et al, 2022)

3. MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com aplicação dirigida ao uso de um escore para estratificar risco de morte em pacientes com COVID-19. O estudo possui abordagem quantitativa, descritiva e documental, onde o objeto será a ferramenta 4-C Mortality Score, relacionando-a com os desfechos clínicos dos pacientes da amostra.

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), mais especificamente, na enfermaria de pacientes internados com diagnóstico devido à infecção pelo Sars-CoV-2.

A primeira fase da pesquisa ocorreu nos meses de Abril a Junho de 2022, e correspondeu a seleção da amostra utilizando o livro de registros de admissão e alta hospitalar da ala de internação de pacientes com COVID-19. Na seleção foram incluídos os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial para a COVID-19, através do teste de Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), com idade superior ou igual a 18 anos e que foram admitidos na ala hospitalar supracitada no período de Agosto a Dezembro de 2021.

A segunda fase se deu após seleção da amostra e correspondeu à coleta de dados em prontuário dos pacientes contendo as informações registradas em prontuário eletrônico (TrackCare) no momento inicial da internação do paciente pelos profissionais de saúde do HRAN. Nesse momento foi realizada a definição dos grupos seguindo os seguintes critérios de exclusão: pacientes que não apresentaram algum desfecho clínico (morte ou alta hospitalar) no momento da coleta de dados e aqueles que não apresentaram algum dos registros documentados em prontuário para o cálculo do 4-C Mortality Score.

Foi realizado o preenchimento da ficha de coleta de dados, com as seguintes variáveis: idade, sexo ao nascer, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio em ar ambiente, escore na escala de coma de Glasgow, valores laboratoriais de ureia e proteína C reativa e número de comorbidades de acordo com as comorbidades abrangidas pelo índice de comorbidade de Charlson adicionado à obesidade (ANEXO A). Nesse período foi registrado também o desfecho clínico sendo delimitado como favorável (alta hospitalar) e desfavorável (morte).

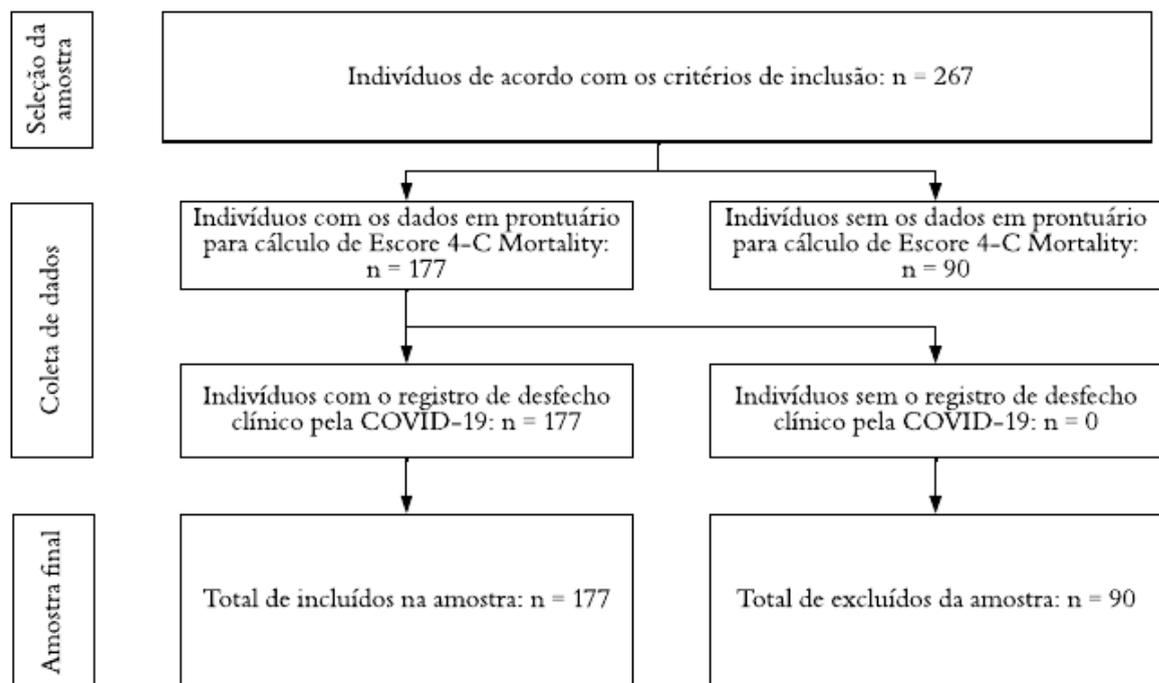
Na quarta fase foi realizada a análise epidemiológica e estatística. Foi calculado o escore individual do 4-C Mortality dos pacientes da amostra. Os dados gerados foram confrontados entre si e o levantamento epidemiológico e estatístico do estudo. O levantamento epidemiológico foi realizado baseando-se nos critérios individuais presentes do 4-C Mortality Score. Em seguida foi realizado o cálculo da letalidade baseado nos 4 grupos de escore de risco.

Por sua vez, a investigação estatística foi realizada por meio da ferramenta online em estatística (DEAN et al, 2013). Primeiramente foi comparado os grupos de baixo risco e muito alto risco, definindo assim os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão de diagnóstico. Em seguida, foi realizada a comparação de todos os 4 grupos de risco, por meio da curva ROC, utilizando como pontos de corte os valores em nível crescente de grupos de risco entre si. Por fim, amparado na curva ROC, foi possível realizar o cálculo da Área Under the Curve (AUC) para estimar a acurácia diagnóstica do teste de triagem.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

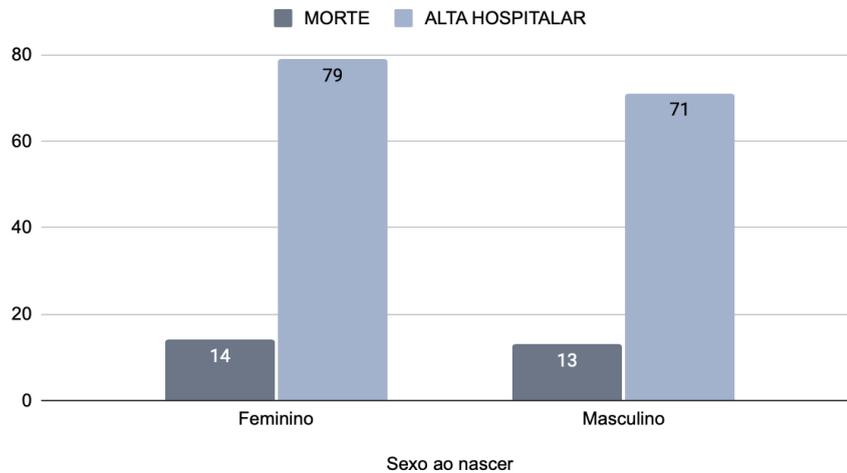
A etapa de seleção da amostra identificou 267 pacientes de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos para o estudo. Durante a seleção da amostra foram excluídos 90 pacientes da amostra (33% do total de pacientes) devido à ausência de dados em prontuário para o devido cálculo do escore 4-C Mortality Score, restando 177 indivíduos os quais todos apresentavam em prontuário o desfecho clínico dado como favorável (alta hospitalar) ou desfavorável (morte durante a internação). A sumarização das etapas de seleção da amostra pode ser observada na figura 1.

FIGURA 1 - Sumarização das etapas de seleção da amostra



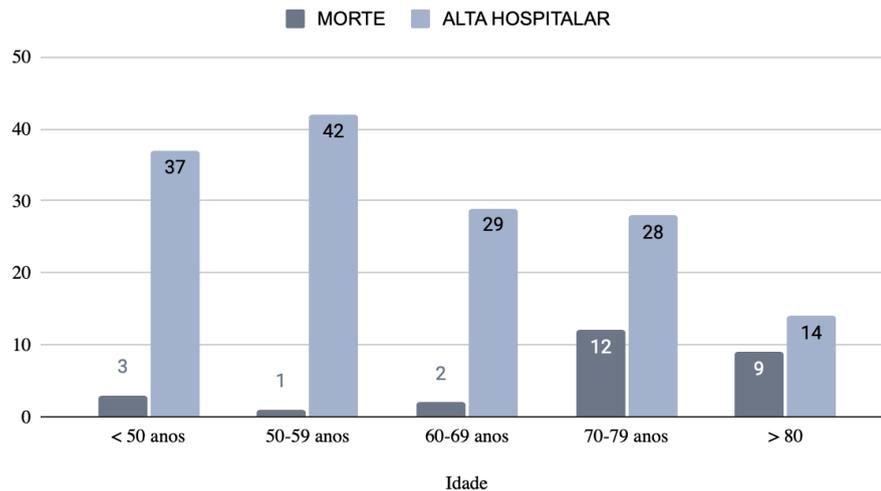
A amostra contou com 93 indivíduos do sexo feminino (52,54%) e 84 indivíduos do sexo masculino (47,46%). Foi observado o total de 27 mortes durante a internação devido à infecção pelo Sars-CoV-2, correspondendo a 15,25% do total da amostra. Os fatores do 4-C Mortality Score quando avaliados isoladamente demonstraram que, em relação ao sexo do nascimento o percentual de mortes foi semelhante sendo que do total de mortes, 7,91% foram relacionadas ao sexo feminino e 7,34% relacionadas ao sexo masculino ($P = 0,468$).

GRÁFICO 1 - Desfecho clínico relacionado ao sexo ao nascer



Quando comparado a faixa etária dos pacientes que contraíram a COVID-19, os pacientes com idade acima ou igual a 70 anos corresponderam a 35,59% dos casos, apresentando a maior taxa de óbitos no valor de 11,86%, quando comparado a um percentual de mortalidade de 3,38% em pacientes com idade abaixo de 70 anos ($P = 0,278$).

GRÁFICO 2 - Desfecho clínico relacionado com faixa etária



Pacientes com menos 2 comorbidades definidas pelo Índice de Comorbidade de Charlson (ANEXO B) não apresentaram mortes, sendo que os que apresentaram mais de 2 pontos no índice representaram 15,25% dos óbitos totais. Contudo, em relação a análise independente da comorbidade a pesquisa demonstrou hipótese nula ($P = 0$). A frequência

respiratória e a saturação de oxigênio de ar ambiente quando analisados de forma singular também demonstraram importância no desfecho final sendo que em 44,44% dos pacientes com frequências respiratórias acima de 30 incursões respiratórias por minuto (irpm) foi registrado o desfecho clínico desfavorável (P = 0,0732), o mesmo desfecho se repetiu em 15,58% dos pacientes com saturação de oxigênio menor que 92% (P = 0,456). A mediana da saturação entre todos os pacientes da análise foi de 92% e a frequência respiratória obteve mediana de 22 irpm.

GRÁFICO 3 - Desfecho clínico relacionado ao número de comorbidades

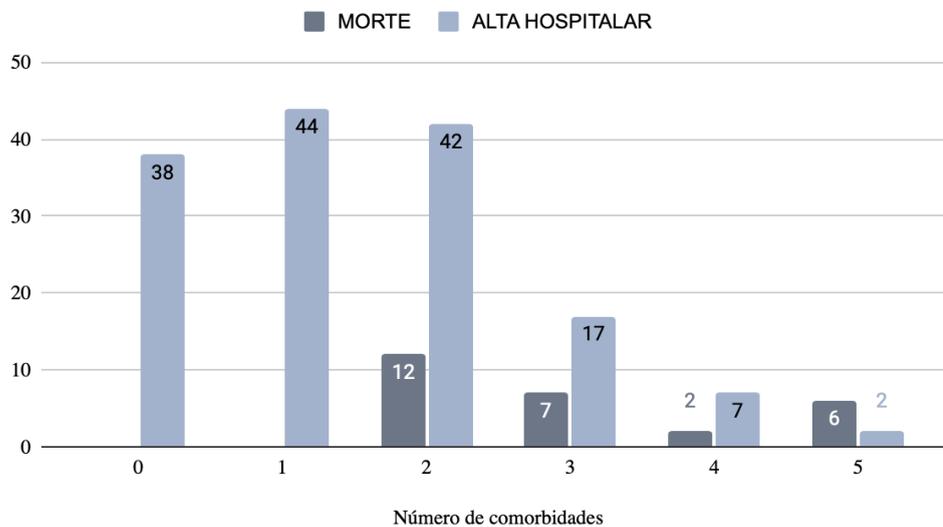


GRÁFICO 4 - Desfecho clínico relacionado a frequência respiratória

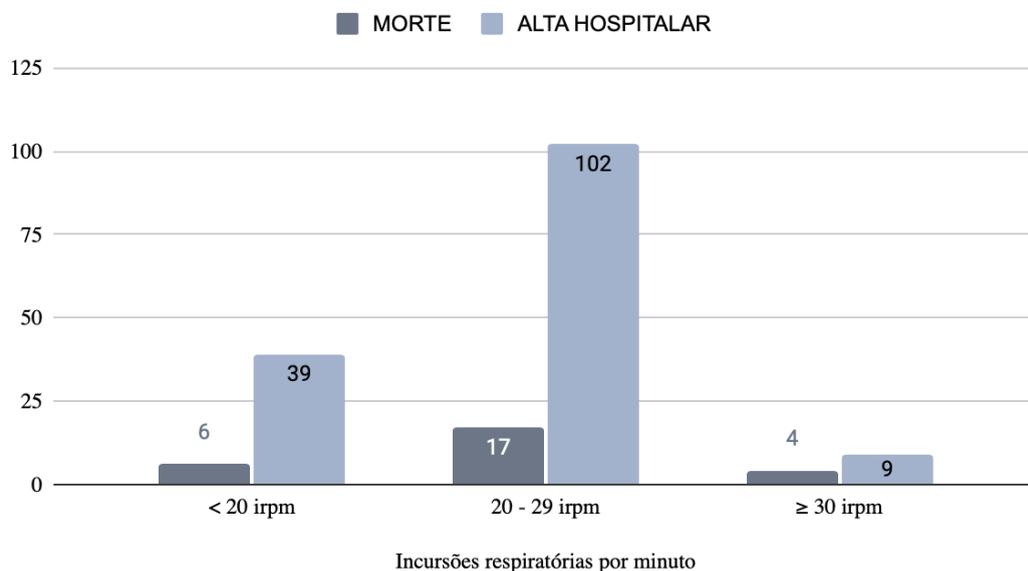
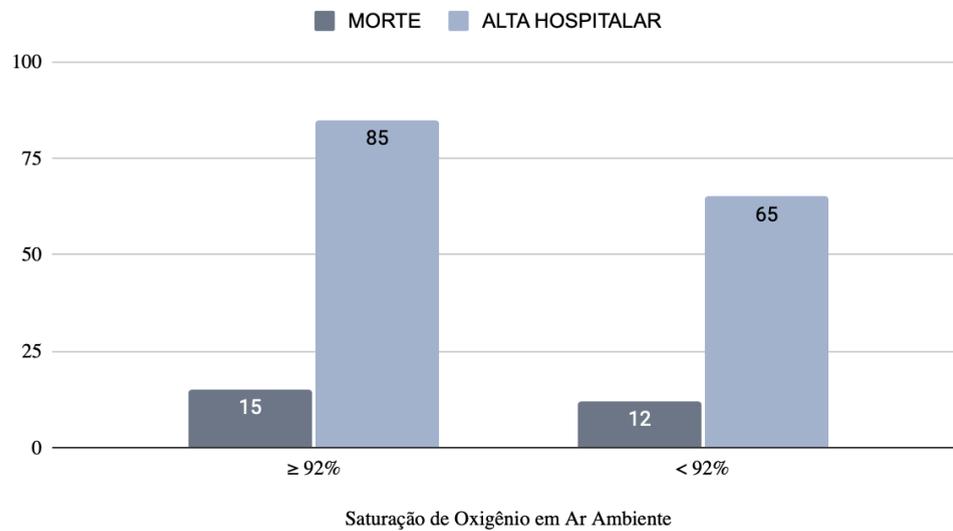
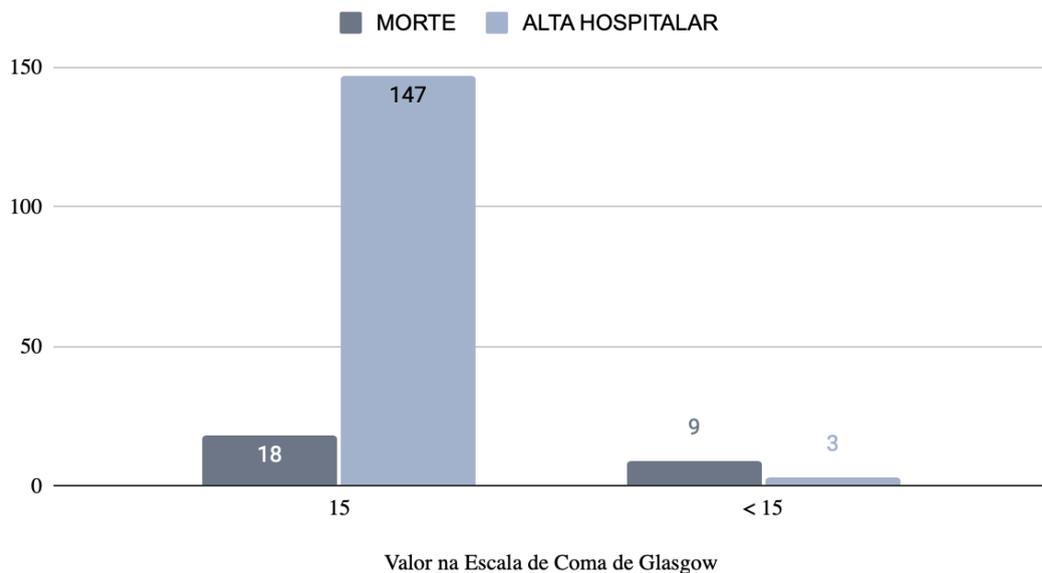


GRÁFICO 5 - Desfecho clínico relacionado a saturação de oxigênio em ar ambiente



12 pacientes apresentaram valores na Escala de Coma de Glasgow menor que 15 no momento da admissão hospitalar e somente 3 (25%) receberam alta hospitalar ($P = 0$).

GRÁFICO 6 - Desfecho clínico relacionado à Escala de Coma de Glasgow



No que diz respeito aos exames laboratoriais analisados, a uréia sérica na maior parte dos pacientes com diagnóstico para COVID-19 (57,06%) manteve-se abaixo de 7 mmol/L. Os

valores de proteína C reativa (PCR) demonstram-se pouco importantes na análise individual uma vez que pacientes com PCR abaixo de 50 mg/dL representaram 9,6% do total de mortes da amostra em contraste com 4,52% de mortes em pacientes com PCR acima de 100 mg/dL ($P = 0,5484$). A mediana do valor de PCR entre todos os pacientes é de 12,66 mg/dL.

GRÁFICO 7 - Desfecho clínico relacionado ao valor sérico da uréia

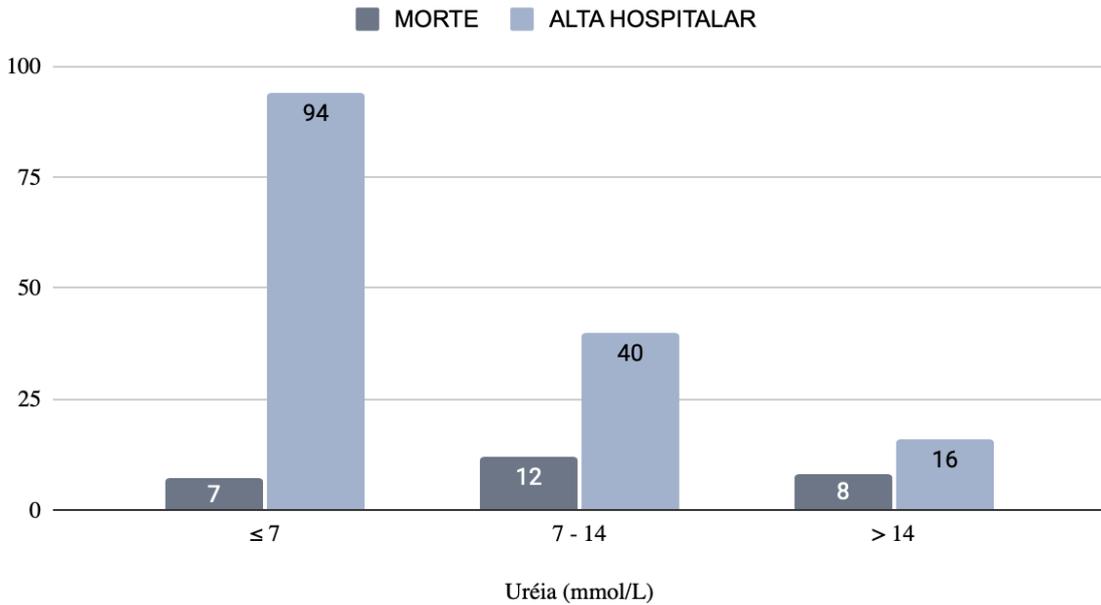


GRÁFICO 8 - Desfecho clínico relacionado ao valor sérico da proteína C reativa

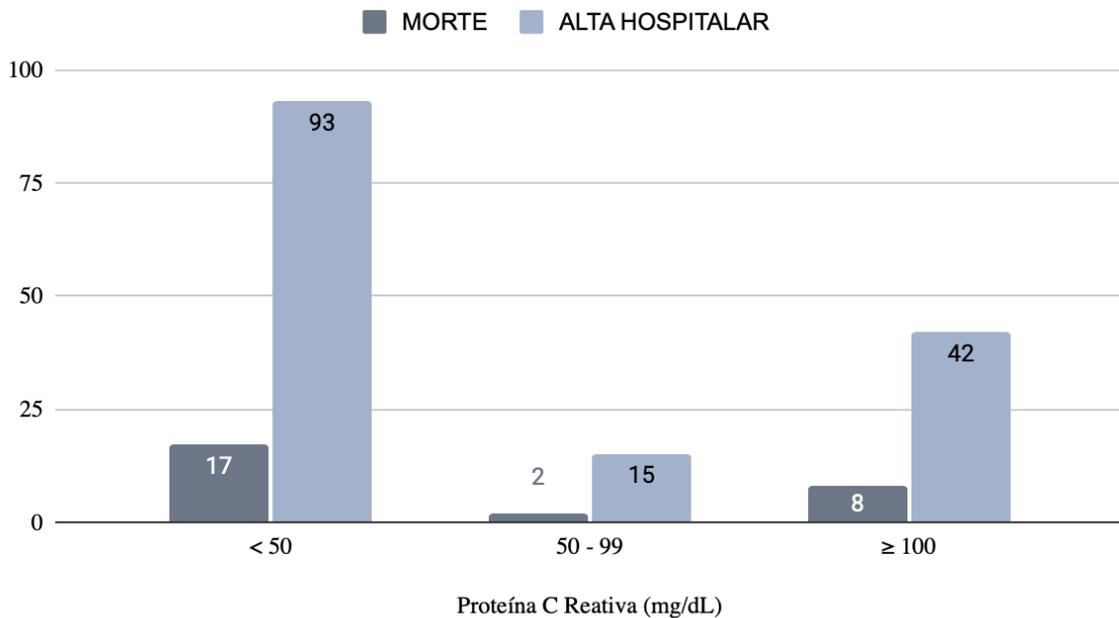


TABELA 1 - Características clínicas em pacientes internados com COVID-19

Características	Número de pacientes	
	Morte	Total
Mortalidade	27 (15,25%)	177 (100%)
Feminino	14 (7,91%)	93 (52,54%)
Idade		
< 50	3 (1,69%)	40 (22,6%)
50 - 59	1 (0,56%)	43 (24,29%)
60 - 69	2 (1,13%)	31 (17,51%)
70 - 79	12 (6,78%)	40 (22,60%)
≥ 80	9 (5,08%)	23 (12,99%)
Nº de comorbidades		
0	0 (0%)	38 (21,4%)
1	0 (0%)	44 (24,85%)
≥ 2	27 (15,25%)	95 (53,67%)
Frequência respiratória		
< 20	6 (3,39%)	45 (25,42%)
20 e 29	17 (9,60%)	119 (67,23%)
≥ 30	4 (2,26%)	13 (7,34%)
Sat. O2 em ar ambiente		
≥ 92%	15 (8,47%)	100 (56,49%)
< 92%	12 (6,77%)	77 (43,50%)
Escala de Coma de Glasgow		
15	18 (10,17%)	12 (93,22%)
< 15	9 (5,08%)	165 (6,78%)
Uréia		
≤ 7	7 (3,95%)	101 (57,06%)
7 - 14	12 (6,78%)	52 (29,38%)
> 14	8 (4,52%)	24 (13,56%)
Proteína C Reativa		
< 50	17 (9,60%)	110 (62,15%)
50 - 99	2 (1,13%)	17 (9,60%)

≥ 100	8 (4,52%)	50 (28,25%)
-------	-----------	-------------

Em relação aos grupos definidos pelo 4-C Mortality Score, foi observado a letalidade de 7,41% em ambos os grupos de risco baixo e intermediário. Já em relação ao grupo de risco alto e muito alto juntos, foi possível observar uma letalidade de 85,18%. Destes, o maior valor isolado de letalidade (51,85%) foi referente ao grupo de alto risco com um total de 14 óbitos (19,17% dos casos de pacientes desse grupo de risco diagnosticados com a COVID-19). Já a letalidade do grupo de muito alto risco revelou o percentual de 33,33%, tendo em vista que 56,25% dos pacientes desse grupo evoluíram com o desfecho clínico desfavorável.

GRÁFICO 9 - Desfecho clínico relacionado ao grupo de risco do 4-C Mortality Score

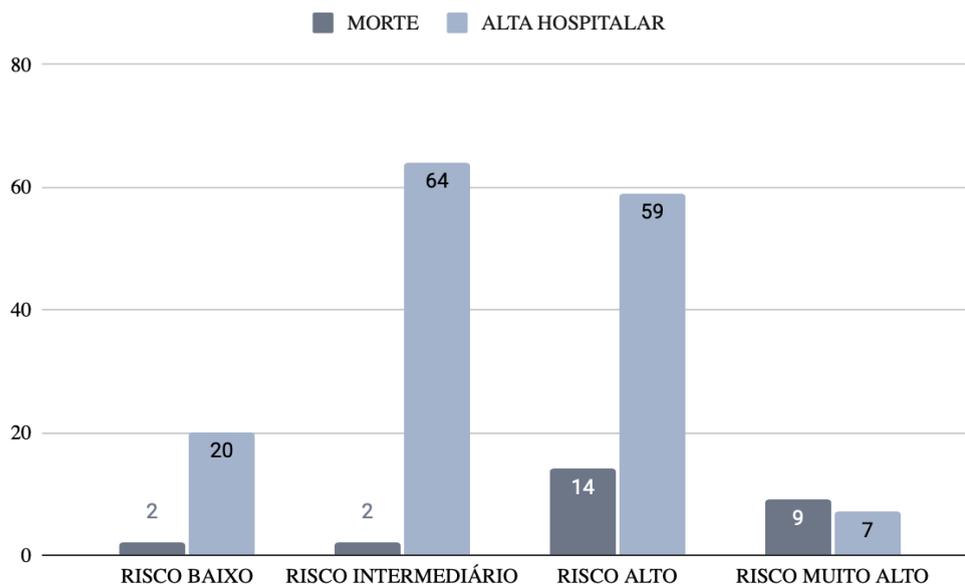


TABELA 2 - Letalidade dos grupos de risco do 4-C Mortality Score

Características	nº de pacientes	nº de mortes	Mortalidade proporcional
RISCO BAIXO	22 (12,43%)	2 (1,13%)	7,41%
RISCO INTERMEDIÁRIO	66 (37,29%)	2 (1,13%)	7,41%
RISCO ALTO	73 (41,24%)	14 (7,91%)	51,85%
RISCO MUITO ALTO	16 (9,04%)	9 (5,08%)	33,33%
TOTAL GERAL	177 (100%)	27 (15,25%)	-

No que concerne a análise de dados estatística, o 4-C Mortality Score demonstrou importantes taxas de sensibilidade (81,82%) e especificidade (74,07%) na comparação dos

grupos de baixo risco e muito alto risco, expressando a precisão de diagnóstico de 76,32% (60,79 - 87,01).

TABELA 3 - Resultado a análise comparando os valores do grupo de baixo risco e de risco muito alto

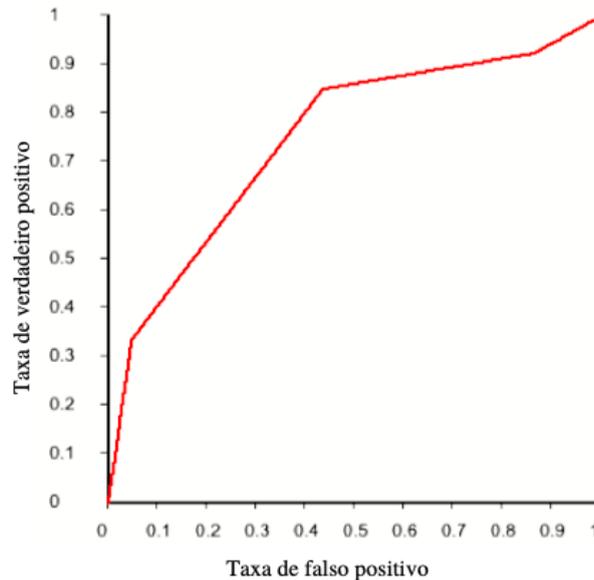
Parâmetro	Cálculo (IC 95%)	Inferior - Superior
Sensibilidade	81.82%	52,3 - 94,86
Especificidade	74.07%	55,32 - 86,83
Valor Preditivo Positivo	56.25%	33,18 - 76,9
Valor Preditivo Negativo	90,91%	72,18 - 97,47
Precisão de Diagnóstico	76.32%	60,79 - 87,01

Quando realizado a análise dos resultados utilizando os pontos de corte risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto por meio da curva Característica de Operação do Receptor (ROC) foi apresentado uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,748 (0,641 - 0,855).

TABELA 4 - Resultado da análise comparando os 4 grupos de risco

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Baixo risco e risco intermediário	92.59%	13.33%	16.13%	90.91%
Risco alto e intermediário	85.19%	56%	25.84%	95.45%
Risco alto e muito alto	33.33%	95.33%	56.25%	88.82%

FIGURA 2 - Curva Característica de Operação do Receptor (ROC)



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que o 4-C Mortality pode ser uma ferramenta útil no momento da predição de risco da COVID-19 em serviços de saúde nacionais, apresentando resultados semelhantes aos apresentados nos demais países em que foi verificada. Dessa forma, o escore pode ser aplicado para decisão clínica de profissionais de saúde para auxiliar o fluxo hospitalar de pacientes infectados pelo Sars-CoV-2, estabelecendo a equidade e hierarquização dos serviços necessários aos indivíduos de acordo com o risco de desfechos clínicos determinados pelo escore.

Neste estudo foi evidenciado que a variável proteína C reativa, prova inflamatória de fase aguda, não teve relação dependente com a variável mortalidade.

Embora o estudo tenha demonstrado a eficiência do escore 4-C Mortality na aplicação da predição de risco em pacientes com a COVID-19, ainda são necessários estudos em outras instituições brasileiras e em pacientes com diferentes perfis epidemiológicos dentro do país. Outro fator que não foi levado em consideração e que poderá afetar futuros estudos é a influência da imunização contra o Sars-CoV-2 nos desfechos clínicos de acordo com os grupos de risco determinados.

REFERÊNCIAS

1. ALETREBY, W. T. et al. External Validation of 4C ISARIC Mortality Score in Critically ill COVID-19 Patients from Saudi Arabia. *Saudi journal of medicine & medical sciences* vol. 10,1 (2022): 19-24. doi:10.4103/sjmms.sjmms_480_21
2. CDC. Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness. COVID-19, 30 nov. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>. Acesso em: 3 abr. 2021
3. CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Disease*, v. 40, n. 5 p. 373-83, 1987. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
4. DA SILVA, M. H. A. e PROCÓPIO, I. M. A fragilidade do sistema de saúde brasileiro e a vulnerabilidade social diante da COVID-19, *Revista Brasileira de Promoção em Saúde*, v. 33, 2020. DOI:10.5020/18061230.2020.10724. Disponível em: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/10724>. Acesso em: 2 mar. 2021.
5. DEAN, A. G. et al. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. 2013/04/06. [S. l.], 2013. Disponível em: www.OpenEpi.com. Acesso em: 18 mar. 2021
6. DOĞANAY, F.; AK, R.. Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients. *International journal of clinical practice*, v. 75, n. 10, p. e14759, 2021.
7. FIOCRUZ. Boletim extraordinário 30 de março de 2021. Observatório COVID-19, 30 mar. 2021. Disponível em: PORTAL.FIOCRUZ.BR/OBSERVATORIO-COVID-19. Acesso em: 3 abr. 2021.
8. FÖLDI, M. et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, ed. 21:e13095, 21 jun. 2020 . DOI <https://doi.org/10.1111/obr.13095>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686331/5>. Acesso em: 3 abr. 2021
9. GARDONA, R. G. B. e BARBOSA, D. A. The importance of clinical practice supported by health assessment tools. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, v. 71, n. 4, p. 1815-1816, ago/2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018710401>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000401815&lng=en&tlng=en. Acesso em: 24 mar. 2021.
10. GORDON, A. J. et al. External validation of the 4C Mortality Score for hospitalised patients with COVID-19 in the RECOVER network. *BMJ open* vol. 12,4 e054700. 21 Apr. 2022, doi:10.1136/bmjopen-2021-054700
11. GUAN, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/17/13993003.00547-2020>. Acesso em: 3 abr. 2021.
12. GUO, Y. R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*, [s. l.], v. 7, n. 11, 13 mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0#citeas>. Acesso em: 3 mar. 2021

13. GUPTA, R. K. *et al.* Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: An observational cohort study. *European Respiratory Journal*, [s. l.], 25 set. 2020. DOI 10.1183/13993003.03498-2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/09/17/13993003.03498-2020>. Acesso em: 15 mar. 2021.
14. JONES, A. *et al.* External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study. *Sci Rep.* 2021;11(1):18638. Published 2021 Sep 20. doi:10.1038/s41598-021-97332-1
15. KEEGAN, M. T.; SOARES, M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 28, n. 3, 4 maio 2016. DOI 10.5935/0103-507X.20160052. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2016000300264&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 abr. 2021.
16. KNIGHT, S. 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*, [s. l.], n. 370, ed. m3339, 9 set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3339>. Acesso em: 17 mar. 2021.
17. KNIGHT, S. R. *et al.* Prospective validation of the 4C prognostic models for adults hospitalised with covid-19 using the ISARICWHO Clinical Characterisation Protocol. *Thorax*.
18. KURODA, S. *et al.* External validation of the 4C Mortality Score for patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular diseases/risk factors. *BMJ Open.* 2021;11(9):e052708. Published 2021 Sep 8. doi:10.1136/bmjopen-2021-052708
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COVID19: Painel Coronavírus. Brasil, 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 3 abr. 2021.
20. MORELLO, F. *et al.* A 4C mortality score based dichotomic rule supports Emergency Department discharge of COVID-19 patients [published online ahead of print, 2022 Feb 22]. *Minerva Med.* 2022;10.23736/S0026-4806.21.07779-X. doi:10.23736/S0026-4806.21.07779-X
21. NETO, F. L. *et al.* Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 7, p. 1037. e1-1037. e8, 2021.
22. NORONHA, K. V. M. D. S. Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, ano e00115320, v. 36, n. 6, 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/0102-311X00115320>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000605004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 2 mar. 2021.
23. OCHO, K. *et al.* Clinical Utility of 4C Mortality Scores among Japanese COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 2022;11(3):821. Published 2022 Feb 3. doi:10.3390/jcm11030821
24. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 17 April 2020. *Statistical bulletin*, Inglaterra e País de Gales, 1 maio 2020. Disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/dea>

- ths/bulletins/deathsinvolvingcovid19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand17april. Acesso em: 17 mar. 2021
25. ONG, S. W. X. et al. Validation of ISARIC 4C mortality and deterioration scores in a mixed vaccination status cohort of hospitalized COVID-19 patients in Singapore. *Clinical Infectious Diseases*, 2022.
 26. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (PAHO). Histórico da pandemia de COVID-19. [S. l.], 11 mar. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 31 mar. 2021.
 27. PETRILLI, C. M. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *B*, v. 369, ed. m1966, 22 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057794v1>. Acesso em: 3 abr. 2021.
 28. RILEY, J. M. et al. External validation of the COVID-19 4C Mortality Score in an urban United States cohort. *The American journal of the medical sciences*, S0002-9629(22)00211-7. 29 Apr. 2022, doi:10.1016/j.amjms.2022.04.030
 29. SMITS, S. L. et al. Exacerbated Innate Host Response to SARS-CoV in Aged Non-Human Primates. *PLoS Pathogens*, v. 6, n. 2, ed. e1000756, 1 fev. 2010. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000756>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000756>. Acesso em: 3 abr. 2021.
 30. VAN DAM, P. M. et al. Performance of prediction models for short-term outcome in COVID-19 patients in the emergency department: a retrospective study. *Annals of medicine*, v. 53, n. 1, p. 402-409, 2021.
 31. WELLBELOVE, Z. et al. Comparing the 4C mortality score for COVID-19 to established scores (CURB65, CRB65, qSOFA, NEWS) for respiratory infection patients. *The Journal of infection*, [s. l.], v. 82, ed. 3, 25 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.015>. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30673-3/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30673-3/fulltext). Acesso em: 3 abr. 2021
 32. WIRTH, A. et al. “External Validation of the Modified 4C Deterioration Model and 4C Mortality Score for COVID-19 Patients in a Swiss Tertiary Hospital.” *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 12,5 1129. 3 May. 2022, doi:10.3390/diagnostics12051129
 33. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance, 13 Mar 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Acesso em: 3 Abr. 2021.
 34. WHO. WHO COVID-19 Dashboard, Geneva, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 1 mar. 2021.
 35. WYNANTS, L. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*, n. 369, ed. m1328, 12 jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>. Acesso em: 16 mar. 2021.
 36. WYNANTS, L.; SOTGIU, G. Improving clinical management of COVID-19: the role of prediction models. *Www.thelancet.com/respiratory*, v. 9, 11 jan. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00006-0). Disponível em:

- [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00006-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00006-0/fulltext).
Acesso em: 3 abr. 2021.
37. XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. J. Bras. Patol. Med. Lab, Rio de Janeiro, v. 56, ed. e3232020, 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20200049>. Acesso em: 3 mar. 2021.
38. ZHOUL, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Www.thelancet.com*, 9 mar. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext). Acesso em: 3 abr. 2021.

ANEXOS

ANEXO A - 4-C Mortality Score for in-hospital mortality in patients with covid-19.

Variável	4-C Mortality Score
Idade (em anos)	
< 50	0
50 - 59	2
60 - 69	4
70 - 79	6
≥ 80	7
Sexo ao nascer	
Feminino	0
Masculino	1
Número de comorbidades	
0	0
1	1
≥ 2	2
Frequência respiratória (insuflações respiratória/min)	
< 20	0
20 e 29	1
≥ 30	2
Saturação de oxigênio periférico em ar ambiente (%)	
≥ 92%	0
< 92%	2
Glasgow coma scale score	
15	0
< 15	2
Uréia (mmol/L)	
≤ 7	0
7 - 14	1
> 14	3
Proteína C Reativa	
< 50	0
50 - 99	1
≥ 100	2

ANEXO B - Condições Clínicas do Índice de Comorbidade de Charlson

Infarto Agudo do Miocárdio
Insuficiência Cardíaca Congestiva
Doença Vascular Periférica
Doença Cerebrovascular
Demência
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Doenças do Tecido Conjuntivo
Úlcera péptica
Doença hepática
Diabetes
Hemiplegia
Doença Renal Crônica
Diabetes Mellitus
Tumor, leucemia e linfomas
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

ANEXO C - Escala de Coma de Glasgow

VARIÁVEIS		ESCORE
Abertura ocular	Espontânea	4
	À voz	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palavras inapropriadas	3
	Palavras incompreensivas	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Obedece comandos	6
	Localiza dor	5
	Movimento de retirada	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
TOTAL MÁXIMO	TOTAL MÍNIMO	INTUBAÇÃO
15	3	8