

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

VINÍCIUS LINS COSTA MELO

**Validação independente de onze escores prognósticos da progressão da
COVID-19 para o estado crítico em pacientes hospitalizados.**

Rio de Janeiro

2022

VINÍCIUS LINS COSTA MELO

Validação independente de onze escores prognósticos da progressão da COVID-19 para o estado crítico em pacientes hospitalizados.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação de Mestrado Profissional do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz), para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Rio de Janeiro

2022

VERSO DA FOLHA DE ROSTO - Ficha catalográfica

VINÍCIUS LINS COSTA MELO

**Validação independente de onze escores prognósticos da progressão da
COVID-19 para o estado crítico em pacientes hospitalizados.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação de Mestrado Profissional do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz), para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Aprovada em: 31/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.^a Andréa Silvestre de Sousa (Presidente)

Doutora em Clínica Médica
INI-Fiocruz e UFRJ

Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza (Membro)

Doutor em Ciências
INI-FIOCRUZ

Prof. Dr. Rodrigo Teixeira Amâncio da Silva (Revisor)

Doutor em Ciências
HFSE

**Rio de Janeiro
2022**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade da vida e pela realização de mais um sonho.

Agradeço à minha família: aos meus pais, Mário Lúcio Costa Melo e Honorina Lins de Melo, aos meus sogros Antônio Zanotti e Helena Zanotti, aos meus primos irmãos de coração Ana Paula Melo e Ricardo Leite e, principalmente, à minha amada esposa Rachel Fonseca Zanotti Ongaro Melo, pela paciência, pelo estímulo constante, pelo equilíbrio e pela renovação de forças a cada momento de fraqueza ao longo deste processo.

Agradeço, ainda, ao meu orientador, professor e, certamente agora, amigo, o Prof Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil pela parceria e aprendizado, revelando-me, mansamente e musicalmente, as trilhas e caminhos na construção do conhecimento.

Obrigado ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, na pessoa da Prof Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino, pela atenção, disponibilidade, acolhimento, flexibilidade e força na condução desta pós-graduação em meio ao inusitado e turbulento tormento da pandemia.

Por fim, meu agradecimento às Instituições co-participantes, nas pessoas de seus respectivos Diretores, por entenderem que em tempos tão difíceis, onde novas doenças e desafios se revelam ao sistema de saúde, somente a ciência e o conhecimento são a chave para a melhor, mais rápida, mais segura e mais qualificada assistência aos nossos pacientes.

A todos, obrigado.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença viral causada pelo Sars-CoV-2 e estabeleceu importante pressão sobre os serviços de saúde, principalmente os hospitais, responsáveis pela assistência aos casos mais graves e críticos da doença. Os escores de previsão são ferramentas capazes de auxiliar na estratificação do risco de progressão de doenças e podem servir de auxílio na tomada de decisões, no alocamento de pacientes e no uso racional de recursos. Os instrumentos de previsão para COVID-19, ainda são pouco estudados e validados para a população brasileira.

Objetivo: Validar 11 escores de previsão de progressão de COVID-19 para estado crítico em pacientes hospitalizados. **Metodologia:** Estudo observacional com seguimento retrospectivo. Foram incluídos, sequencialmente, participantes confirmados para COVID-19, de dois Hospitais de Niterói-RJ, Santa Martha e Niterói D'Or, entre Janeiro-21 e Abril-21 e entre Setembro-21 a Fevereiro-22, respectivamente. Foram incluídos pacientes adultos, com RT-PCR ou teste rápido de antígeno para COVID-19 positivos, pacientes com história de exposição, quadro clínico e imagem radiológica compatível com COVID-19, pacientes internados e alocados em setores não críticos dos hospitais estudados. Como critérios de exclusão, pacientes positivos para COVID-19 e admitidos já em condições críticas, ou que não possuíam registro de avaliação clínica nas primeiras 48 horas de internação hospitalar, ou que receberam alta ou faleceram antes de completarem 24h de internação. Foram apurados preditores demográficos, epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de imagem, das primeiras 48 horas da internação hospitalar que permitissem aplicar os 11 instrumentos de previsão. Para fins de validação, os desfechos foram sempre os mesmos originalmente definidos pelos autores para cada instrumento. Os mais prevalentes foram morte e transferência para UTI. Em geral, os desfechos representam a progressão da doença para o estado crítico. Para fins descritivos da amostra, foi considerado como desfecho morte ou transferência para UTI. Foram aplicados os instrumentos, estimadas as probabilidades de desfecho e obtidas as probabilidades para cada paciente estudado. Dessa forma, foi

possível estimar medidas de desempenho (discriminação e calibração). **Resultados:** Dos 301 sujeitos incluídos, observamos uma prevalência total dos desfechos de 41,8% dos pacientes. Houve maior risco de ocorrência dos desfechos em pacientes com idade mais avançada e do sexo masculino. O risco de desfecho aparentou possuir efeito linear crescente em relação ao número de comorbidades, chegando a 67% com 3 ou mais destas. Dado que há presença de infecção bacteriana concomitante, o risco de desfecho foi de 62%. A presença de consolidação ao exame de imagem ou uma maior extensão de acometimento pulmonar, conferiram um maior risco de ocorrência dos desfechos. De todos os escores validados, somente o *College of London COVID-19 severity score* e o 4C Mortality Score, revelaram um bom desempenho, com ROC AUC de 0,647 e 0,798, respectivamente. Por fim, foi desenvolvida e disponibilizada uma calculadora para aplicação do 4C Score validado para a população brasileira (<https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>). **Conclusão:** O 4C Mortality Score revelou-se um instrumento com potencial capacidade de estimar o prognóstico de progressão da COVID-19 para quadros críticos e morte. Seu uso poderia incrementar a prática médica de modo a permitir possíveis mudanças na tomada de decisão, na conduta terapêutica precoce e nos cuidados em geral.

Palavras-chave: COVID-19, Prognóstico, Modelos de predição, Estado crítico, Mortalidade.

ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease caused by Sars-CoV-2 and has established significant pressure on health services, especially hospitals, responsible for assisting the most severe and critical cases of the disease. Prediction scores are tools capable of assisting in stratification of disease progression risk and can serve as an aid in decision making, patient allocation and rational use of resources. The forecast instruments for COVID-19 are still poorly studied and validated for the Brazilian population. **Objective:** To validate 11 covid-19 progression prediction scores for critical status in hospitalized patients. **Methodology:** Observational study with retrospective follow-up. Participants confirmed for COVID-19, from two hospitals in Niterói-RJ, Santa Martha and Niterói D'Or, between January-21 and April-21 and between September-21 and February-22, respectively, were included. We included adult patients with RT-PCR or rapid antigen test for COVID-19 positive, patients with history of exposure, clinical picture and radiological imaging compatible with COVID-19, patients hospitalized and allocated in non-critical sectors of the hospitals studied. As exclusion criteria, patients positive for COVID-19 and admitted already in critical conditions, or who had no record of clinical evaluation in the first 48 hours of hospitalization, or who were discharged or died before completing 24 hours of hospitalization. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory and imaging predictors were determined from the first 48 hours of hospitalization that would allow the application of the 11 forecasting instruments. For validation purposes, the outcomes were always the same as originally defined by the authors for each instrument. The most prevalent were death and transfer to ICU. In general, the outcomes represent the progression of the disease to the critical state. For descriptive purposes of the sample, death or transfer to ICU was considered as an outcome. The instruments were applied, the probabilities of outcome were estimated and the probabilities were obtained for each patient studied. Thus, it was possible to estimate performance measures (discrimination

and calibration). **Results:** Of the 301 subjects included, we observed a total prevalence of outcomes of 41.8% of patients. There was a higher risk of occurrence of outcomes in older and male patients. The risk of outcome appeared to have an increasing linear effect in relation to the number of comorbidities, reaching 67% with 3 or more of these. Given that there is concomitant bacterial infection, the risk of outcome was 62%. The presence of consolidation on imaging or a greater extent of pulmonary involvement, conferred a higher risk of occurrence of outcomes. Of all the validated scores, only *the College of London COVID-19 severity score* and the 4C Mortality Score showed a good performance, with AUC ROC of 0.647 and 0.798, respectively. Finally, a validated 4C Score calculator was developed and made available for the Brazilian population (<https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>). **Conclusion:** The 4C Mortality Score proved to be an instrument with potential ability to estimate the prognosis of covid-19 progression for critical conditions and death. Its use could increase medical practice in order to allow possible changes in decision-making, early therapeutic conduct and care in general.

Keywords: COVID-19, Prognosis, Prediction models, Critical status, Mortality.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19 - *Coronavirus disease-2019*

CTI - Centro de terapia intensiva

DM - Diabetes melitus

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IMC - Índice de massa corporal

INI - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

KPI - *Kuwait progression indicator*

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE - *Medical Literature Library of Medicine On-Line*

MS - Ministério da saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Proteína C reativa

RJ - Rio de Janeiro

RT-PCR - Reverse transcription polymerase chain reaction

RX - Radiografia

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SCIELO - *Scientific Electronic Library Online*

TC - Tomografia computadorizada

UTI - Unidade de terapia intensiva

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	12
1.1 Aspectos relativos à pandemia, ao vírus e à doença	12
1.2 Aspectos relativos aos instrumentos de previsão	16
1.3 Preditores de risco	16
1.3.1 Demográficos	16
1.3.2 Clínicos	17
1.3.3 Laboratoriais	18
1.3.4 Parâmetros radiológicos	18
1.4 Escores clínicos de previsão de progressão de gravidade da COVID-19	19
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivos específicos	21
4. MÉTODO	22
4.1 Desenho do estudo e localidade	22
4.2 Casuística	23
4.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes no estudo	23
4.2.2 Critérios de exclusão dos pacientes no estudo	23
4.3 Amostragem	24
4.4 Desfechos	24
4.5 Instrumentos de previsão, preditores e desfechos	25
4.5.1 COVID-GRAM Critical Illness Risk Score	25
4.5.2 Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age (MuLBSTA) Score	26
4.5.3 Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH (CALL) score	26
4.5.4 ABC-Goals score	27
4.5.5 Quick COVID-19 severity index (qCSI)	28
4.5.6 Kwait Progression Indicator (KPI) score	29
4.5.7 College of London COVID-19 severity score	29
4.5.8 Prognostic Index for Clinical Deterioration	30
4.5.9 Severity COVID-19 Risk Prediction Model	31
4.5.10 ANDC score	31
4.5.11 4C mortality score	32

4.6 Procedimentos e aferições	33
4.7 Plano de análise	34
4.8 Considerações éticas	35
5. RESULTADOS	35
5.1 Artigo científico	35
5.2 Resultados adicionais	60
5.3 Tabelas adicionais	62
5.4 Estudo dos dados ausentes	79
6. DISCUSSÃO ADICIONAL	79
7. CONCLUSÃO	83
8. BIBLIOGRAFIA	83
9. APÊNDICE	94

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Aspectos relativos à pandemia, ao vírus e à doença

A COVID-19 é uma doença recente, pandêmica, causada pelo novo Coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-2*), que ocasiona um quadro de pneumonite aguda, que varia, desde quadros assintomáticos ou oligossintomáticos, a quadros graves de falência respiratória, com descompensação inflamatória sistêmica, acometimento de múltiplos órgãos e que, em muitos casos, evolui para a morte (DHAMA et al., 2020; ESAKANDARI et al., 2020; WOO et al., 2020).

Desde seu surgimento na China, no início de dezembro de 2019, até os dias atuais, a COVID-19 soma mais de 614 milhões de casos no mundo, com mais de 6,5 milhões de mortes. No Brasil, o número de casos confirmados já ultrapassam os 34,5 milhões, com mais de 685 mil óbitos (“WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard”, 2020). Antes da ampla cobertura vacinal, a alta morbidade e mortalidade da COVID-19 acabou por sobrecarregar os sistemas de saúde em todo o mundo (GALLO MARIN et al., 2021; WOOLF et al., 2021).

O Brasil, país de dimensões continentais e caracterizado por profundas desigualdades sociais e econômicas declarou a COVID-19 uma emergência de saúde pública em 3 de fevereiro de 2020, e a Lei de Quarentena (Lei nº 13.979) foi aprovada em 6 de fevereiro, visando proteger a população, estabelecendo medidas de isolamento, quarentena, notificação compulsória, investigação epidemiológica e restrições temporárias de entrada e saída do país (MARCOLINO et al., 2021a).

O primeiro caso de coronavírus no Brasil foi registrado em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo (CRODA et al., 2020). Comércio, indústrias e serviços não essenciais foram fechados em todo o país de março de 2020 a junho de 2020, e a maioria das instituições de ensino permaneceu fechada por um longo período (MARCOLINO et al., 2021a).

A pandemia no Brasil impactou o sistema público de saúde e a população de forma desigual, com a construção de hospitais específicos para o tratamento de pacientes com COVID-19 em diversas capitais e nas cidades mais populosas. Além disso, a assistência ao paciente com COVID-19 também foi marcada por disparidades, tendo sido verificadas maiores taxas de mortalidade nos hospitais públicos comparativamente aos hospitais privados (24,7% vs. 10,8%, respectivamente) (MARCOLINO et al., 2021a).

Em relação às características dos pacientes com COVID-19 no Brasil, notificados no sistema SIVEP-Gripe, verificou-se uma alta proporção de infecções (65,5%) em indivíduos de meia-idade ou idosos (≥ 50 anos de idade) e uma proporção menor (2,2%) em faixas etárias mais jovens (≤ 20 anos de idade). A maioria eram do sexo masculino (57,5%). Do mesmo modo, 57,5% das mortes por COVID-19 ocorreram em homens (57,5%) e 85% em pessoas com idade ≥ 50 anos (DE SOUZA et al., 2020). A maioria dos sintomas relatados por pacientes com COVID-19 foram tosse (85,2%), febre (79,6%) e dispneia (76,6%). Além disso, 68% dos indivíduos com COVID-19 apresentavam hipoxemia (saturação de O₂ $< 95\%$), refletindo a gravidade geral dos casos notificados (DE SOUZA et al., 2020). As comorbidades mais prevalentes foram doenças cardiovasculares (66,5%) e diabetes (54,5%), sendo estas mais presentes dentre os grupos etários mais velhos (DE SOUZA et al., 2020).

A infecção pelo Coronavírus, de um modo geral, causa acometimento respiratório, gastrointestinal, bem como doença neurológica (WIERSINGA et al., 2020). O SARS-CoV-2 causa uma grave doença entre os humanos, com ampla morbimortalidade, e se espalhou globalmente nos últimos 2 anos.

A fase inicial da infecção pelo SARS-CoV-2 acomete células alvo, como células epiteliais nasais e brônquicas e os pneumócitos por meio da proteína estrutural spike (S). De modo similar a outros vírus respiratórios, a COVID-19 causa importante linfopenia quando o SARS-CoV-2 infecta e mata os linfócitos. Adicionalmente, a resposta inflamatória à infecção consiste em uma ação conjunta de uma resposta inata e adaptativa, humoral e celular (ESAKANDARI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020).

Nos estágios mais tardios da doença, quando a replicação viral torna-se acelerada, há o comprometimento da integridade da barreira epitélio-endotelial. Ocorre também a infecção das células endoteliais de capilares pulmonares, o que acentua a

resposta inflamatória local, ocasionando um influxo de macrófagos, monócitos e neutrófilos, que desenvolvem infiltração e edema, visualizados, tomograficamente, como opacidades pulmonares em vidro fosco (BAO et al., 2020; ESAKANDARI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020). O edema pulmonar preenche os espaços alveolares, formando uma membrana hialina, que cria um quadro compatível com a fase inicial de da síndrome respiratória aguda grave (ESAKANDARI et al., 2020). Coletivamente, a quebra e disfunção da barreira endotelial dificulta a transmissão do oxigênio pela membrana capilar-alveolar, o que reflete na menor capacidade de difusão sanguínea deste gás, podendo provocar hipoxemia, uma das características prognósticas de gravidade da COVID-19 (ESAKANDARI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020).

Já na COVID-19 grave ocorre uma reação inflamatória exuberante, com ativação fulminante da coagulação e consumo dos fatores de coagulação, o que, nos tecidos pulmonares inflamados e nas células endoteliais pulmonares e corporais, contribui para a formação de microtrombos e outros eventos ou complicações trombóticas, como trombose venosa profunda, trombose pulmonar ou trombozes arteriais (LIAO et al., 2020). O desenvolvimento de um quadro de sepse viral, caracterizado por uma desregulação da resposta imune do hospedeiro, pode contribuir para a falência de múltiplos órgãos e a morte (PETRILLI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020).

Segundo WIERSINGA et al. (2020), aproximadamente, 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% daqueles que são hospitalizados, desenvolvem sintomas de gravidade, necessitando de suporte intensivo. Mais de 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 demandam suplementação de oxigênio. A taxa de letalidade pela doença varia com a ocorrência de diversos preditores, tal como a idade, e pode chegar a 40% ou mais dentre os pacientes hospitalizados e internados em unidade de terapia intensiva (WIERSINGA et al., 2020).

Apesar das medidas de controle adotadas, tais como o fechamento de fronteiras entre os países, o isolamento social, o uso de máscaras, a vacinação em massa, dentre outras, o número de casos continuou a aumentar (IULIANO et al., 2022). O surgimento de variantes de preocupação, tais como a Delta e a Ômicron, bem como o processo de

interiorização da doença, a menor cobertura vacinal em países pobres e o abrandamento de medidas de isolamento, propiciaram novas ondas de casos da doença (PULLIAM et al., 2022; WYNANTS et al., 2020; ZHOU et al., 2021).

Aos poucos, ao longo dos mais de 2 anos de pandemia, foi possível observar uma redução na taxa de hospitalização pela COVID-19, principalmente após o advento e disseminação das vacinas contra a doença e as variantes do SARS-CoV-2 (ABDULLAH et al., 2022; IULIANO et al., 2022; LAURING et al., 2022).

Os pacientes acometidos por formas moderadas ou que procuram assistência hospitalar de emergência, compõem o grupo de risco para o desenvolvimento de formas mais graves ou críticas. Estes são os que demandam suporte e leitos de terapia intensiva, e são o grupo com uma maior taxa de letalidade da doença (WILLIAMSON et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020).

Diferentes variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas têm sido relatadas como potenciais preditores de piora clínica e desfecho desfavorável, com o agravamento da infecção ou morte pela COVID-19. Diante disso, modelos de prognóstico, sistemas de escores e instrumentos de previsão são desenvolvidos e utilizados em diferentes serviços pelo mundo, para identificação precoce dos pacientes potencialmente graves ou críticos (AL YOUHA et al., 2020a; CECCONI et al., 2020; CHOW et al., 2020; GALLOWAY et al., 2020a; GUO et al., 2019; HACHIM et al., 2020; HAIMOVICH et al., 2020; JI et al., 2020; KNIGHT et al., 2020; LIANG et al., 2020; MEJIA-VILET et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; WENG et al., 2020; WILLIAMSON et al., 2020; WOO et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020).

Logo, a identificação precoce destes doentes em maior risco, ainda no contexto do pronto atendimento ou mesmo em leitos de unidades não críticas de internação, seria de grande auxílio para uma tomada de decisão mais precoce, com a otimização dos cuidados, início de tratamentos mais precoces e maior vigilância em leitos de terapia intensiva (HACHIM et al., 2020) e uma das formas de auxiliar nesta identificação e categorização seria através do uso de instrumentos prognósticos (WOO et al., 2020).

1.2 Aspectos relativos aos instrumentos de previsão

Inúmeros trabalhos na literatura tem procurado desenvolver instrumentos ou modelos prognósticos para predizer o risco de desenvolvimento da COVID-19 para quadros graves ou críticos (AL YOUHA et al., 2020a; CECCONI et al., 2020, 2020; GALLOWAY et al., 2020a; GUO et al., 2019; KNIGHT et al., 2020; MEJIA-VILET et al., 2020; WENG et al., 2020; WOO et al., 2020).

Em duas revisões sistemáticas, diversos modelos de previsão prognóstica da COVID-19 foram revisados e validados (JONG et al., 2022; WYNANTS et al., 2020). Preditores de caráteres demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos têm sido amplamente estudados como potenciais marcadores de agravamento e mortalidade em pacientes acometidos pela doença (GALLO MARIN et al., 2021). Alguns instrumentos têm apresentado melhor desempenho e se mostrado mais promissores no que se refere ao seu uso na prática clínica (JONG et al., 2022).

1.3 Preditores de risco

Ao longo do decorrer da pandemia pela COVID-19, inúmeros preditores demográficos, clínicos, laboratoriais ou de imagem foram associados a um maior risco de progressão da doença para quadros graves ou críticos, com deterioração clínica e respiratória e necessidade de medidas invasivas, suporte em unidades de terapia intensiva ou morte (GALLO MARIN et al., 2021; YEK et al., 2022).

1.3.1 Demográficos

A idade é um dos principais preditores de maior risco para um pior prognóstico, com o potencial agravamento e morte pela COVID-19 em pacientes internados (GALLOWAY et al., 2020a; WANG et al., 2020b; ZENG et al., 2020). Descreve-se a ocorrência de um padrão de pneumonia pelo SARS-CoV-2 mais grave do que o que acomete pacientes mais jovens. Mais de 70% de casos graves ou críticos, com 19% de letalidade estão entre pacientes com maior idade (WANG et al., 2020b).

A presença e número de comorbidades é outra característica descrito como parâmetro de pior prognóstico para o desenvolvimento de formas graves ou críticas da COVID-19 (HARRISON et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Obesidade ou um elevado Índice de Massa Corporal (IMC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são algumas das comorbidades mais associadas com um pior desfecho da COVID-19 (RICHARDSON et al., 2020; WILLIAMSON et al., 2020; YANOVER et al., 2020; ZENG et al., 2020).

Outros autores apontam, ainda, o sexo masculino como outro elemento demográfico relevante para a evolução clínica desfavorável nos casos de COVID-19, sendo estes, mais frequentemente admitidos nas unidades de terapia intensiva, do que o sexo feminino (HACHIM et al., 2020; KHALIL et al., 2020; KRAGHOLM et al., 2021; PECKHAM et al., 2020).

1.3.2 Clínicos

Diversos trabalhos descrevem alguns sintomas como sendo os mais observados na admissão hospitalar dos pacientes com COVID-19, sendo: febre, tosse, dispnéia e fadiga, todos gerais e comuns a outras infecções virais e pneumonia não viral (KHALIL et al., 2020; RANZANI et al., 2021a; RICHARDSON et al., 2020; WANG et al., 2020a, 2020b; WILLIAMSON et al., 2020; YEK et al., 2022). Contudo, alguns deles são mais frequentemente associados a um pior desfecho da doença, como por exemplo, a dispneia, menor oxigenação periférica e o aumento da frequência respiratória

(BARTOLETTI et al., 2020; GALLO MARIN et al., 2021; PETRILLI et al., 2020; WANG et al., 2020a; YADAW et al., 2020; YEK et al., 2022).

1.3.3 Laboratoriais

Marcadores laboratoriais têm sido associados com a rápida progressão da doença para casos graves e críticos (AL YOUHA et al., 2020a; CECCONI et al., 2020; KHALIL et al., 2020; SUN et al., 2020; WANG et al., 2020a; WOO et al., 2020; WU et al., 2020; YADAW et al., 2020; YANOVER et al., 2020). Contudo, alguns destes são mais frequentemente descritos na literatura como importantes preditores prognósticos de gravidade e deterioração clínica, como a elevação do PCR e da procalcitonina (LIU et al., 2020), hipoalbuminemia (HUANG et al., 2020), linfopenia (HUANG; KOVALIC; GRABER, 2020) e a elevação do D-dímero (CECCONI et al., 2020; KHALIL et al., 2020; LIAO et al., 2020).

1.3.4 Parâmetros radiológicos

A gravidade do acometimento radiológico tem sido um importante fator preditivo de desfechos (GALLOWAY et al., 2020a; WIERSINGA et al., 2020). Tanto a radiografia de tórax (RX), quanto a tomografia computadorizada do pulmão (TC) são utilizadas e descritas como elementos preditores de alto risco de agravamento, admissão em CTI ou morte por COVID-19 (BAO et al., 2020; YEK et al., 2022).

O acometimento pulmonar parece estar diretamente associado a um pior desfecho da COVID-19, pois quanto maior a extensão do infiltrado pulmonar, maior o risco de agravamento e admissão em unidade de terapia intensiva (GALLOWAY et al., 2020a). O escore RALE (radiographic assessment of lung oedema) adaptado para a COVID-19 (WONG et al., 2020), foi utilizado como critério para avaliação e classificação do acometimento pulmonar (GALLOWAY et al., 2020a). De acordo com o proposto pelo

autor, o escore de gravidade variaria de 0-4, para cada pulmão, dependendo da extensão do acometimento, infiltrado, consolidação ou opacidades em vidro fosco. Os valores atribuídos para cada pulmão se somariam para produzir um escore final de 0-8, havendo correlação de maior gravidade à medida em que o escore atribuído fosse mais alto (GALLOWAY et al., 2020a).

Já as imagens obtidas por TC de tórax têm sido associadas como fortes preditores de desfecho (BAO et al., 2020; CECCONI et al., 2020). Por se tratar de um exame com maior sensibilidade, a tomografia foi preferencialmente utilizada para avaliação e seguimento dos pacientes com COVID-19 (AI et al., 2020; BAO et al., 2020; BERNHEIM et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Por outro lado, trata-se de uma modalidade de exame nem sempre disponível em alguns cenários de assistência à saúde e deve ser interpretada de acordo com as recomendações e guias especializados (“ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection”, [s.d.]).

1.4 Escores clínicos de previsão de progressão de gravidade da COVID-19

Ao longo dos últimos três anos, um número crescente de escores clínicos prognósticos foi desenvolvido e validado na literatura mundial, no intuito de identificar, precocemente, aqueles pacientes acometidos por COVID-19 e com maior risco de progressão para as formas críticas da doença (AL YOUHA et al., 2020a; CECCONI et al., 2020; GALLOWAY et al., 2020a; GUO et al., 2019; HAIMOVICH et al., 2020; JI et al., 2020; JONG et al., 2022; KNIGHT et al., 2020; LIANG et al., 2020; MARCOLINO et al., 2021b; MEJIA-VILET et al., 2020; WENG et al., 2020; WOO et al., 2020).

A identificação desses pacientes é de fundamental importância para o direcionamento dos mesmos para o setor assistencial hospitalar mais adequado e o estabelecimento de medidas terapêuticas precoces e agressivas nestes pacientes (GALLOWAY et al., 2020a; JONG et al., 2022; WOO et al., 2020).

Nas revisões sistemáticas encontradas na literatura não há estudos realizados no Brasil ou na América Latina (JONG et al., 2022; WYNANTS et al., 2020). A maioria dos estudos revisados foram conduzidos nas populações da China (18), América do Norte (02), Europa (02), dentre outros países (JONG et al., 2022; WYNANTS et al., 2020). Ainda, apenas um estudo conduzido com a população brasileira foi encontrado na literatura (MARCOLINO et al., 2021b). Em uma das revisões, a maioria dos instrumentos de previsão revisados foram estudados aquém do desejado, de forma que a metodologia utilizada é aquém da recomendada ou não foram validados externamente de forma a entender que o desempenho permanece interpretável como no estudo original (WYNANTS et al., 2020). Já nas coortes de validação externa, encontramos um centro brasileiro participante do estudo e compondo os dados junto de todos os demais países participantes (JONG et al., 2022). Na revisão referida, o desempenho em geral do instrumento de melhor performance foi 0.786 (IC 95% 0.78 to 0.79) no desenvolvimento dos dados e 0.767 (IC 95% 0.76 to 0.77) nos estudos de validação (JONG et al., 2022).

2. JUSTIFICATIVA

Aproximadamente, 5 a 33% dos pacientes com pneumonia por COVID-19 serão admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) (IULIANO et al., 2022; MEJIA-VILET et al., 2020).

Escores diagnósticos e prognósticos são instrumentos utilizados na prática clínica como instrumentos baseados em evidências e que auxiliam na investigação de condições e no entendimento a respeito do prognóstico/gravidade, para fins de tomada de decisão (STEYERBERG, 2019).

Diversos escores começaram a ser desenvolvidos como auxílio de investigação diagnóstica e estimativa de risco de gravidade para pacientes com COVID-19, no entanto, enquanto alguns trabalhos revelaram-se suscetíveis a vieses e com

aplicabilidade limitada, outros demonstraram bom desempenho e um uso potencialmente promissor (JONG et al., 2022; WYNANTS et al., 2020).

Diante disso, a identificação precoce destes pacientes, se possível ainda no contexto do pronto atendimento, ou mesmo em leitos não críticos de internação, seria de grande auxílio para uma tomada de decisão e mudança no curso de ação mais precoce, para o direcionamento correto dos mesmos para leitos de unidades com recursos compatíveis com quadros críticos, bem como para a otimização dos recursos terapêuticos, dispositivos e dos cuidados, com monitoramento e tratamentos mais seguros e adequados (HACHIM et al., 2020). Dessa forma, há uma oportunidade de estudar diferentes escores clínicos de prognóstico em pacientes com COVID-19 na população brasileira.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Validar em uma amostra totalmente independente onze escores clínicos prognósticos que predizem a progressão da COVID-19 para estado crítico em pacientes hospitalizados em dois hospitais privados de Niterói-RJ.

3.2 Objetivos específicos

- Aplicar onze escores de progressão de COVID-19 para estado crítico em pacientes internados em unidades não críticas de internação (enfermaria ou quarto) de dois hospitais privados de Niterói-RJ;
- Validar independentemente os escores de progressão de COVID-19 para estado crítico para a população de interesse;

- Comparar o desempenho dos diferentes instrumentos para previsão de progressão de COVID-19 para estado crítico já disponíveis na literatura.

4. MÉTODO

4.1 Desenho do estudo e localidade

Estudo de seguimento observacional retrospectivo para fins de prognóstico a ser realizado em dois hospitais privados de Niterói-RJ.

O primeiro objeto deste estudo, o Hospital Santa Martha, é uma instituição privada e tradicional naquele município há mais de 40 anos. A população atendida é, em sua maioria, composta por idosos, e abarca sócio-economicamente a classe baixa, média baixa à média alta. A instituição oferece uma assistência hospitalar de média-alta complexidade e possui porta aberta para emergências clínicas e cirúrgicas. O hospital conta com aproximadamente 140 leitos de internação regular (quartos e enfermarias) e 32 leitos de terapia intensiva e algumas especialidades médicas.

O hospital Niterói D'Or é uma das unidades hospitalares que compõem a rede D'Or, de abrangência nacional. Instituição privada, com instalações altamente modernas, com parque tecnológico de ponta, oferecendo uma assistência de alta complexidade. Possui porta aberta para emergência clínicas e cirúrgicas. A população atendida é composta predominantemente por pacientes de nível socioeconômico elevado. A instituição possui mais de 200 leitos de unidade de internação e mais de 60 leitos de terapia intensiva e conta com amplo corpo clínico com diversas especialidades médicas.

4.2 Casuística

Foram incluídos, sequencialmente, pacientes hospitalizados nas unidades de saúde de interesse, sendo no Hospital Santa Martha entre janeiro e abril de 2021 e, no Hospital Niterói D'Or, entre setembro de 2021 e fevereiro de 2022.

4.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes no estudo

- Pacientes com RT-PCR ou teste rápido de antígeno para COVID-19 positivos, obtidos de amostras de *swab* nasal, orofaringe ou de material biológico que possa ser entendido como viável para identificação de doença em atividade, coletados entre 3 e 10 dias de início de sintomas (intervalo de tempo com maior probabilidade de positividade do PCR), em qualquer momento da internação;
- Pacientes com história de exposição, quadro clínico e imagem radiológica compatível com COVID-19 de acordo com os critérios do MS-Brasil (BRASIL, 2020a, 2020b, 2020c);
- Pacientes internados (ou seja, que possuíssem guia de internação preenchida), alocados em setores não críticos, nas instituições alvo deste estudo;
- Pacientes adultos (com 18 anos ou mais).

4.2.2 Critérios de exclusão dos pacientes no estudo

- Pacientes positivos para COVID-19 e admitidos nos hospitais alvo deste estudo já em condições críticas, independentemente do setor de internação. Sobre condições críticas entende-se: 1-escala de coma de Glasgow < 8; 2-necessidade de uso de aminas vasoativas; 3-necessidade intubação e suporte em ventilação mecânica; 4-necessidade de terapia dialítica aguda;

- Pacientes que não possuíam registro de avaliação clínica nas primeiras 48 horas de internação hospitalar;
- Pacientes que receberam alta ou faleceram antes de completarem 24h de internação.

4.3 Amostragem

Ao incluir consecutivamente participantes no período especificado, a intenção foi incluir todos os sujeitos no período de inclusão. Em relação ao tamanho da amostra, a prevalência do desfecho estimada a partir de dados administrativos anteriores ao estudo variou de 50% a 72% dependendo do período e unidade de saúde. Diante disso, assumimos que 300 sujeitos seriam suficientes para atingir os 100 sujeitos com eventos e os 100 sujeitos sem os eventos necessários para validação de modelos de predição com resultados binários e balanceados (COLLINS; OGUNDIMU; ALTMAN, 2016; COLLINS; WILKINSON, [s.d.]; VERGOUWE et al., 2005).

4.4 Desfechos

Para fins de validação dos escores, o desfecho varia conforme o instrumento de tal forma a seguir a definição original dos autores de cada instrumento. Estes são apresentados na seção abaixo.

Para a descrição em geral, isto é, na demonstração das tabelas de características clínicas, sociodemográficas, laboratoriais e de imagem, o desfecho composto considerado nas colunas destas tabelas, é definido como transferência para a UTI ou morte.

4.5 Instrumentos de previsão, preditores e desfechos

Nos pacientes elegíveis para o estudo, foram aplicados os seguintes instrumentos de previsão: 1- *COVID-GRAM Critical Illness Risk Score* (LIANG et al., 2020); 2- *Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age (MuLBSTA) Score* (GUO et al., 2019); 3- *Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH (CALL) score* (JI et al., 2020); 4- *ABC-GOALS score* (MEJIA-VILET et al., 2020); 5- *Quick COVID-19 severity index (qCSI)* (HAIMOVICH et al., 2020); 6- *Kwait Progression Indicator (KPI) score* (AL YOUHA et al., 2020b); 7- *College of London COVID-19 severity score* (GALLOWAY et al., 2020b); 8- *Prognostic Index for Clinical Deterioration* (CECCONI et al., 2020); 9- *Severity COVID-19 Risk Prediction Model* (WOO et al., 2020); 10- *ANDC score* (WENG et al., 2020); 11- *4C Mortality score* (KNIGHT et al., 2020) e os desfechos de maior interesse foram os mesmos definidos originalmente para cada escore (Apêndice A).

4.5.1 COVID-GRAM Critical Illness Risk Score

Escore chinês de risco de progressão da COVID-19 para quadros críticos, desenvolvido a partir de uma coorte retrospectiva de pacientes com COVID-19 de 575 hospitais de 31 regiões provinciais administrativas, entre 20 de fevereiro e 17 de março de 2020. Variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de imagem obtidas na admissão hospitalar desses pacientes foram analisadas para a construção deste instrumento (LIANG et al., 2020).

Dos potenciais preditores de risco estudados, 10 preditores independentes para a progressão de quadro crítico foram selecionados neste escore de risco, sendo: 1- anormalidade na radiografia de tórax; 2- idade; 3- hemoptise; 4- dispnéia; 5- rebaixamento ou inconsciência (escala de coma de glasgow < 8); 6- número de comorbidades (inclui DPOC, hipertensão, diabetes, doença cardíaca coronariana,

doença renal crônica, câncer, doença cerebrovascular, hepatite B, e imunodeficiência); 7-história de câncer; 8- relação neutrófilo/linfócito; 9- desidrogenase láctica (LDH); e 10- bilirrubina direta. Os desfechos compostos estudados foram: 1- admissão em unidade de terapia intensiva; 2- ventilação invasiva; ou 3- morte (LIANG et al., 2020).

4.5.2 Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age (MuLBSTA) Score

Foram estudados, retrospectivamente, um total de 528 pacientes com pneumonia viral, confirmada por meio de exame RT-PCR (*multiplex real-time*) para detecção de viroses respiratórias, recrutados de maio de 2015 a maio de 2019, sendo obtido dos mesmos informações demográficas, sobre comorbidades, resultados de rotinas laboratoriais, índices imunológicos, imagens radiológicas e tratamentos no contexto de admissão hospitalar. Daqueles que evoluíram para óbito em 90 dias de internação, fora calculado o escore preditor MuLBSTA com base em um modelo de regressão logística multivariada (GUO et al., 2019).

Os preditores de mortalidade incluídos neste escore foram: 1- infiltrados multilobares; 2- linfopenia; 3- co-infecção bacteriana (presença de co-infecção bacteriana à pneumonia viral, com isolamento por cultura, manifestada por piora clínica e de desfechos, bem como causando aumento de tempo de internação e de custo da assistência hospitalar) ; 4- história de tabagismo; 5- hipertensão arterial sistêmica; e 6- idade, tendo sido estudado como desfecho simples a mortalidade por pneumonia viral, em 90 dias (GUO et al., 2019).

4.5.3 Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH (CALL) score

Estudo realizado em um hospital da China entre 20 de janeiro e 22 de fevereiro de 2020, durante a epidemia de COVID-19 naquele país, sendo admitidos,

consecutivamente, todos os 208 pacientes e coletados seus dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Foram identificados os seguintes fatores preditores independentes e de alto risco associados à progressão da doença: 1- presença de comorbidades; 2- idade avançada (maior que 60 anos); 3- linfopenia ($1.0 \times 10^9/L$ ou menos); 4- elevação de LDH (250-500 U/L). A partir dos mesmos, foi estabelecido este modelo de escore de progressão, com boa performance, sensibilidade e especificidade, utilizando a análise ROC. (JI et al., 2020).

Os desfechos definidos como progressão da COVID-19 foram: 1- progressão da doença (frequência respiratória igual ou maior que 30 incursões respiratórias por minuto (irpm); saturação de repouso igual ou menor que 93%; relação pressão parcial de oxigênio [PaO₂] / concentração de oxigênio [FiO₂] igual ou menor que 300mmHg; necessidade de ventilação mecânica; ou piora de achados tomográficos de acometimento pulmonar durante a internação); 2- dias para progressão; 3- mortalidade; 4- altas; e 5- tempo de internação (JI et al., 2020).

4.5.4 ABC-Goals score

Estudo mexicano conduzido prospectivamente, entre 16 de março e 21 de maio de 2020, que incluiu achados clínicos, laboratoriais e de imagem obtidos no pronto atendimento. O escore ABC-GOALS score foi desenvolvido com inclusão progressiva de avaliações complementares e imagens, bem como validou outros instrumentos de previsão com o mesmo objetivo na mesma população. (MEJIA-VILET et al., 2020).

O modelo clínico (ABC-GOALS_c) incluiu como preditores: 1- sexo; 2- obesidade (IMC maior ou igual a 30Kg/m²); 3- o índice de comorbidades de Charlson; 4- dispneia referida; 5- pressão arterial sistólica obtida na triagem ou avaliação da emergência); e 6-frequência respiratória, obtidos na triagem da emergência. O modelo clínico somado a elementos laboratoriais (ABC-GOALS_{cl}), adicionou: 1- albumina sérica (<3,5g/dL); 2- glicose; 3- LDH; e 4- taxa de saturação (S) pela fração inspirada (F) de oxigênio < 300 (razão S/F). Por fim, o modelo estudado e validado por este trabalho, o ABC-GOALS_{clx},

adicionou o achado de imagem (tomografia de tórax com mais de 50% de acometimento pulmonar) aos preditores anteriores.

De acordo com os autores, os modelos preditores ABC-GOALScl e ABC-GOALSclx superaram outros escores específicos para COVID-19 e foram uma ferramenta auxiliar para avaliação de pacientes no setor de emergência médica capaz de prever o risco de progressão para o desfecho deste estudo, ou seja, de admissão em unidade de terapia intensiva, determinada pelo julgamento clínico da equipe médica assistente do paciente, além de outros critérios, como necessidade de ventilação mecânica ou uso de vasopressores (MEJIA-VILET et al., 2020).

4.5.5 Quick COVID-19 severity index (qCSI)

Estudo norte americano, observacional, retrospectivo, que desenvolveu uma ferramenta rápida de estratificação de risco para prever falência respiratória em até 24 horas após admissão hospitalar em pacientes com COVID-19. (HAIMOVICH et al., 2020).

Durante o período de primeiro de março a 27 de abril de 2020, 1.792 pacientes foram admitidos com COVID-19, tendo sido analisados 1.172 destes indivíduos, dos quais 12,3% alcançaram o desfecho estudado, ou seja, falência respiratória em até 24 horas de hospitalização. Como falência respiratória considerou-se os seguintes critérios: 1- necessidade de oxigênio maior que 10 L/min por dispositivo de baixo fluxo; 2- necessidade de dispositivo de alto fluxo; 3- necessidade de ventilação não invasiva ou de ventilação invasiva; ou 4- morte. Os preditores prognósticos avaliados pelo qCSI foram: 1- frequência respiratória (irpm); 2- oximetria de pulso; e 3- taxa de fluxo de oxigênio (L/min), sendo os pacientes classificados em baixa, moderada ou alta probabilidade de doença respiratória crítica em até 24h de hospitalização (HAIMOVICH et al., 2020).

4.5.6 Kwait Progression Indicator (KPI) score

Sistema de escore preditor de prognóstico intitulado de KPI, baseado em dados demográficos e analitos laboratoriais obtidos de pacientes admitidos em um hospital do Kuwait (JAMAL et al., 2020). Posteriormente, este instrumento foi validado a partir da aplicação do escore em pacientes admitidos, consecutivamente, neste mesmo hospital, entre fevereiro e abril de 2020 (AL YOUHA et al., 2020b).

O KPI score utilizou os seguintes preditores para análise: 1- idade; 2- PCR; 3- procalcitonina; 4- percentual de linfócitos; 5- percentual de monócitos; e 6- albumina. Após aplicação da ferramenta em 752 pacientes, 414 atingiram algum dos desfechos esperados, sendo 324 (78%) com curso moderado e 90 (22%) com curso moderado a grave. Destes 90 casos, 77 foram admitidos em unidade de terapia intensiva e 30 morreram (AL YOUHA et al., 2020b).

Este escore preditor de progressão de gravidade em COVID-19, estabeleceu como desfecho principal a admissão em unidade de terapia intensiva e a morte como desfecho secundário (AL YOUHA et al., 2020b).

4.5.7 College of London COVID-19 severity score

Coorte observacional de pacientes admitidos com quadro agudo de COVID-19 e *swab* positivo para SARS-CoV-2 em dois hospitais de Londres, entre 1º de março e 17 de abril de 2020 (GALLOWAY et al., 2020b).

A análise incluiu 1.157 pacientes e os preditores utilizados no desenvolvimento do escore de risco foram: 1- idade avançada (maior de 40 anos); 2- etnia não branca; 3- sexo masculino; 4- comorbidades (DM, HAS, doença pulmonar crônica); 5- frequência respiratória; 6- oxigenação; 7- gravidade de acometimento radiológico > 3 (avaliado pelo uso do escore RALE (*radiographic assessment of lung oedema*) adaptado para COVID-19, em que o escore de risco é atribuído através de números entre 0–4, para

cada pulmão, de acordo com a extensão do acometimento da consolidação ou opacidade em vidro fosco (0 = sem acometimento, 1 = <25%, 2 = 25– 49%, 3 = 50–75%, 4 = >75% de acometimento), produzindo um escore final total de 0-8; 8- elevação de neutrófilos ($> 8.0 \times 10^9 /L$); 9- elevação de PCR ($> 40 \text{ mg/L}$); 10- redução de albumina ($<34 \text{ gm/L}$); e 11- creatinina sérica ($> 100 \mu\text{mol/L}$).

Os desfechos deste estudo foram a transferência para unidade de cuidados críticos ou morte avaliados em até 28 dias da admissão hospitalar (GALLOWAY et al., 2020b).

4.5.8 Prognostic Index for Clinical Deterioration

Neste estudo foram incluídos 239 pacientes consecutivamente admitidos em um hospital de Milão-Itália entre 22 de fevereiro e 22 de março de 2020, e extraídos, retrospectivamente, dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagens, obtidos na admissão dos mesmos, identificados como preditores de deterioração clínica em pacientes com COVID-19 (CECCONI et al., 2020).

Parâmetros como: 1- Idade (> 65 anos); 2- aumento da frequência respiratória (> 20 irpm); 3- parâmetros anormais de gasometria arterial ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ e $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$); 4- achados de imagem (normal/sem sinais específicos vs. opacidade em vidro fosco x consolidação); 5- coexistência de doença cardíaca coronariana relatada; 6- leucocitose ($> 10 \times 10^9/L$); 7- linfopenia ($< 1 \times 10^9/L$); 8- elevação de procalcitonina (maior ou igual a $0,5 \text{ ng/mL}$); 9- elevação de interleucina-6 ($> 100 \text{ pg/mL}$); 10- elevação de ferritina sérica ($> 336,2 \text{ ng/mL}$); 11- elevação de PCR (maior ou igual a 5 mg/dL); 12- elevação de AST (maior ou igual a 50 U/L); 13- elevação de LDH (maior ou igual a 250 U/L); 14- elevação de creatinina (maior ou igual a 1.10 mg/dL); 15- elevação de fibrinogênio (maior ou igual a 400 mg/dL); 16- elevação de troponina-I (maior ou igual a 20 ng/L); e 17- elevação de D-dímero (maior ou igual a $0.35 \mu\text{g/L}$), foram os preditores mais significativos de deterioração clínica (CECCONI et al., 2020).

Dos pacientes analisados houve deterioração clínica em 70 (29,3%) deles, dos quais 41 (17,2%) foram transferidos para unidade de terapia intensiva (UTI) e 36 (15,1%) morreram, tendo sido estes os dois desfechos estudados pelos autores (CECCONI et al., 2020).

4.5.9 Severity COVID-19 Risk Prediction Model

Este estudo desenvolveu e validou internamente com plataforma *web*, modelos para prever o risco de progressão para COVID-19 grave em 14 dias e morte, respectivamente. Utilizou-se uma coorte de 415 pacientes americanos hospitalizados em um grande centro acadêmico e quatro hospitais comunitários da Filadélfia, entre 1º de março e 30 de abril de 2020 (WOO et al., 2020).

As covariáveis incluíram dados demográficos, clínicos e laboratoriais, sendo: 1- idade; 2- sexo; 3- diabetes; 4- dispnéia; 5- PCR; 6- AST; 7- D-dímero; e 8- troponina. A associação de preditores independentes para COVID-19 grave foi determinada utilizando-se regressão logística multivariada (WOO et al., 2020).

Os pacientes foram agrupados de acordo com a gravidade da COVID-19. O grupo “não grave” foi definido como necessidade de hospitalização, mas sem critérios de “COVID-19 grave”, definido como admissão em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e/ou morte, tendo sido também, estes, os desfechos estudados, em até 14 dias de internação hospitalar e avaliados independentemente. Outro seguimento foi realizado em pacientes que receberam alta antes do período de acompanhamento (14 dias), sendo feita a avaliação do desfecho por reinternações, caso houvesse registros futuros (WOO et al., 2020).

4.5.10 ANDC score

Estudo retrospectivo chinês, realizado com 301 pacientes com COVID-19 confirmada, admitidos no *Main District and Tumor Center of the Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology*, em Wuhan, entre 01 de janeiro de 2020 e 15 de fevereiro de 2020 (WENG et al., 2020).

Foram analisados dados de características demográficas, achados laboratoriais e complicações clínicas, com a construção de um nomograma para prever a probabilidade de morte pela COVID-19, desfecho estudado (WENG et al., 2020).

A 1-idade(A); 2- relação neutrófilo por linfócito(N); 3- D-dímero(D); e 4- proteína C reativa(C), obtidos na admissão hospitalar, foram identificados como os preditores de mortalidade para COVID-19 (WENG et al., 2020).

4.5.11 4C mortality score

Coorte de mais de 35.000 pacientes recrutados entre 6 de fevereiro e 20 de maio de 2020, em 260 hospitais pela Inglaterra, Escócia e País de Gales e realizada pelo consórcio internacional ISARIC-4C - *International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium - Coronavirus Clinical Characterisation Consortium*. Validação conduzida em uma segunda coorte, com mais de 20.000 pacientes recrutados após aplicação do modelo de desenvolvimento entre 21 de maio e 29 de junho de 2020 (KNIGHT et al., 2020).

O estudo avaliou como desfecho a mortalidade intra-hospitalar de adultos com idade ≥ 18 anos, admitidos com COVID-19 e com diagnóstico firmado, pelo menos, 4 semanas antes da data final de extração dos dados. (KNIGHT et al., 2020).

Dos 35.463 pacientes incluídos na derivação da base de dados houve 32,2% de taxa de mortalidade e dos 22.351 pacientes da base de dados de validação, 30,1% de taxa de mortalidade.

O escore final do 4C Mortality Score incluiu 8 preditores de risco, prontamente disponíveis na admissão hospitalar, sendo: 1- idade; 2- sexo; 3- número de

comorbidades; 4- frequência respiratória; 5- saturação periférica de oxigênio; 6- nível de consciência; 7- nível de uréia; e 8- proteína C reativa (PCR) (KNIGHT et al., 2020).

4.6 Procedimentos e aferições

Os dados foram apurados nos registros médicos e registros de outros profissionais de saúde no prontuário, incluindo aspectos demográficos, descrição clínica e resultados de exames complementares laboratoriais e de imagens de pacientes que confirmaram todos os critérios de inclusão e não foram excluídos de acordo com os critérios previstos no projeto. As avaliações de interesse para fins de previsão foram sempre as primeiras da admissão hospitalar, tendo sido, eventualmente, consideradas até 48 horas após a internação, na indisponibilidade de dados fundamentais, e que tenham sido considerados representativos do momento de admissão.

Em ambos os hospitais objetos do estudo, os pacientes deram entrada para atendimento médico em pronto atendimento ou emergência médica. Em ambas as instituições, os pacientes foram, protocolarmente, submetidos a: 1- avaliação clínica, buscando identificação de elementos epidemiológicos relevantes, como manifestação de síndrome gripal nos últimos 7 a 10 dias (febre, cefaléia, coriza, dor de garganta, mialgia, tosse seca), sensação de dispnéia, cansaço ou falta de ar, exposição ou contato próximo com pessoas suspeitas ou sabidamente confirmadas para COVID-19, viagens nos últimos 14 dias, uso irregular de equipamentos de proteção individual (máscaras); 2- coleta de exames laboratoriais nas primeiros 24 a 48 horas de sua admissão nas unidades não críticas de internação, como quartos ou enfermarias; e 3- avaliação por imagem tomográfica do tórax, para verificação do grau de acometimento do parênquima pulmonar, visando, na análise do conjunto, a tomada de decisão sobre a melhor conduta médica a ser tomada.

De acordo com os parâmetros verificados e a condição clínica apresentada, os pacientes foram, em ambos os hospitais, direcionados ou para o quarto/enfermaria ou

para a unidade de terapia intensiva, sendo todos os dados observados registrados em prontuário eletrônico.

Os critérios utilizados para tal direcionamento estavam de acordo com os parâmetros definidos pelo Ministério da Saúde, quais são: 1- casos moderados: paciente com evidência clínica ou radiológica de doença respiratória e SatO₂ ≥94% em ar ambiente; 2- casos graves: paciente com frequência respiratória >30ipm, SatO₂ <94% em ar ambiente (ou, em pacientes com hipóxia crônica, uma redução >3% do nível de base), taxa PaO₂/FiO₂ <300mmHg, ou opacidades em >50% do pulmão; 3- casos críticos: pacientes com falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (BRASIL, 2020a).

Uma vez internados, os pacientes receberam suporte clínico, oxigenoterapia e tratamento medicamentoso protocolar, de acordo com os fluxos e protocolos vigentes das respectivas instituições, bem como em publicações de revistas de relevância médica, diretrizes e *guidelines* atuais à época (BRASIL, 2020b).

4.7 Plano de análise

A análise de dados foi conduzida obedecendo os seguintes passos: descrição de possíveis preditores a serem explorados; exploração de padrões de dados ausentes e de necessidade de imputação de dados; verificação da necessidade de recodificação e transformação de preditores; e validação (discriminação e calibração) dos diferentes escores.

Guardada a necessidade ou não dos mesmos passos analíticos, diferentes modelos foram testados com os mesmos dados se inspirando, principalmente, na reprodução do modelo original (sobrevivência vs modelos para desfecho binários em tempo fixo) na população de interesse.

As medidas de validade dos modelo incluíram medidas de discriminação através de estatísticas como área sob a curva ROC e R quadrado, e medidas de calibração

como a comparação visual da correspondência entre valores observado e o previsto, teste de Spiegelhalter, e *calibration belt* (NATTINO; FINAZZI; BERTOLINI, 2014) intercepto, inclinação e erros de previsão médios, máximos e percentil 90.

Adicionalmente, foram explorados diferentes limites de decisão mais adequados para a população brasileira a partir da amostra, de tal forma a permitir que diferentes cursos de ação, por exemplo, (a) baixo risco indicando pouco monitoramento, (b) risco moderado indicando monitoramento frequente, (c) alto risco indicando transferência precoce para unidade de paciente crítico. Por fim, foram empregados métodos como determinação do intervalo de incerteza (“uncertain interval”) de Landsheer (LANDSHEER, 2016).

4.8 Considerações éticas

Este trabalho foi devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e aprovado pelo mesmo (CAAE: 39520820.7.0000.5262) podendo ser consultado pela Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>).

5. RESULTADOS

5.1 Artigo científico

Fully independent validation of eleven prognostic scores predicting progression to critically ill condition in hospitalized patients with COVID-19.

Abstract:

COVID-19 remains an important threat to global health, and maintains the challenge of COVID-19 hospital care. To assist decision making regarding COVID-19 hospital care many instruments to predict COVID-19 progression to critical condition were developed and validated. **Objective:** To validate eleven COVID-19 progression prediction scores for critically ill hospitalized patients in a Brazilian population. **Methodology:** Observational study with retrospective follow-up, including 301 adults confirmed for COVID-19 sequentially. Participants were admitted to non-critical units for treatment of the disease, between January and April 2021 and between September 2021 and February 2022. Eleven prognostic scores were applied using demographic, clinical, laboratory and imaging data collected in the first 48h of the hospital admission. The outcomes of greatest interest were as originally defined for each score. The most prevalent outcome was either death or ICU admission, or a combination of both. In general, they all represented the progression to critical ill condition. The analysis plan was to apply the instruments, estimate the outcome probability reproducing the original development/validation of each score, then to estimate performance measures (discrimination and calibration) and decision thresholds for risk classification. **Results:** The overall outcome prevalence was 41.8% on 301 participants. There was a greater risk of the occurrence of the outcomes in older and male patients, and a linear trend with increasing comorbidities. Most of the patients studied were not immunized against COVID-19. Presence of concomitant bacterial infection and consolidation on imaging increased the risk of outcomes. College of London COVID-19 severity score and the 4C Mortality Score were the only with reasonable discrimination (ROC AUC 0.647 and 0.798 respectively) and calibration. The risk groups (low, intermediate and high) for 4C score were updated with the following thresholds: 0.239 and 0.318. **Conclusion:** Updated decision thresholds are recommended when using the 4C Mortality Score for the Brazilian population. (<https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>) The use of 4C score could improve decision making and early therapeutic management at hospital care.

Key-words: COVID-19, Prognosis, Prediction Models, Critical status, Mortality.

- **What is already known on this topic**

The development and application of risk prediction models for the progression of COVID-19 to critical conditions have been extensively studied. There is considerable heterogeneity in the performance of the prognostic models for predicting short term mortality in patients admitted to hospital with COVID-19 across countries. Caution is therefore needed in applying these tools for clinical decision making elsewhere. The validation of instruments with better performance for different populations is an important step towards their use in clinical practice.

- **What this study adds**

This study presents the validation and performance of eleven risk prediction instruments for severe or critical COVID-19 for the Brazilian population, in the state of Rio de Janeiro, where development and validation scores for COVID-19 prognosis is scarce. Only the College of London COVID-19 severity score and 4C Mortality Score showed good discrimination and calibration performance. We adapted the 4C Mortality score risk classification to our population and maintained a similar interpretation and course of actions recommendation.

- **How this study might affect research, practice or policy**

The research applied to the Brazilian population may now focus on the benefit impact of the score. Additionally as the pandemic behavior changes new validations and updates may be required. Patients with COVID-19 with intermediate or higher risk to critically condition progression may be assisted with more confidence given the current evidence. Patients in the emergency room may be admitted to hospital wards or to intensive care beds with more confidence given the current evidence. This has the potential to improve health care treatments, resources, supplies, in addition to preserving patients with lower risk to be transferred to critical sectors unnecessarily.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infection that may be from asymptomatic, to severe cases and death [1]. Since its emergence in December 2019 to nowadays, COVID-19 has accounted for more than 601 million cases and 6.4 million deaths worldwide. COVID-19 overwhelmed health systems around the world and remains a threat to global health [2,3]. The incidence behavior in waves established substantial pressure on health services, especially when crowded hospitals have no room for additional critically ill cases[4]. The COVID-19 progression rate to critically ill condition was estimated to be 22.9% [5]. Additionally, the estimated risk of intensive care unit (ICU) admission, mechanical ventilation and overall mortality were 10.96%, 7.1% and 5.6% respectively [5].

After effective population vaccination, there was a decrease in the number of admissions in critical units and death [6]. It is possible to see differences in time trends of hospitalizations, critical care admissions, and deaths from COVID-19 over the course of the pandemic. In adults over 50 years, there was a lower relative risk of intensive care unit (ICU) admission of 23.3% and 24.3% when comparing the peaks of COVID-19 by Ômicron vs Alpha and Ômicron vs Delta, respectively. When comparing the Ômicron to previous waves, deaths and ICU admissions were 4.5% vs 21.3% and 1% vs 4.3 % respectively [7], changing to a profile of high dissemination and a decreasing number of hospitalizations and deaths [6].

Patients affected by moderate or extensive clinical presentation who seek hospital care make up the risk group for critical COVID-19. Early identification of patients at higher risk groups for disease progression at the emergency room or at hospital admission could aid decision making and improve individual and public health resources. One of the ways to help in this process would be through diagnostic and prognostic instruments at different levels of health care [1]. Prognostic models, scoring systems and prediction tools were developed, validated and used in different health services around the world, for the early identification of potentially serious or critical patients [1,4,8–16].

Studies have demonstrated promising applicability of some COVID-19 prognostic scores [17]. A prognostic score for in-hospital death with Brazilian participants estimated 20.3% mortality, later validated at Barcelona, Spain [18]. Nevertheless, validation studies of prognostic scores with the Brazilian population are scarce. The aim of this study was

to validate different prognostic instruments to predict COVID-19 progression to a severe condition in a fully independent sample of Brazilian patients.

Methods

Source data and settings

This is a retrospective observational follow-up study carried out at Niterói / Rio de Janeiro - Brazil. All patients hospitalized at Hospital Santa Martha from January 1, 2021 to April 30, 2021 and all patients hospitalized at Hospital Niterói D'Or from September 1, 2021 to February 28, 2022 were sequentially included. In the 1st quarter of 2021, Alpha strain was the main circulating variant of the Sars-CoV-2 virus. There was little vaccine coverage at this time, high incidence rate of COVID-19 and high death rates from the disease [6]. In Jul-Oct/2021 a first wave of new cases caused by the Delta variant was observed. Later, a predominantly Ômicron variant wave was observed, regardless of vaccine increased coverage. Special groups were already receiving booster doses, with a gradual reduction in hospitalization rates in critical units and of mortality at this time [6,7,19].

Study participants

The inclusion criteria were: adult patients (18 years old or more); a positive RT-PCR result for COVID-19, obtained from respiratory swab or viable biological material representing active disease, collected between 3 and 10 days onset of symptoms, at any time during hospitalization; patients with a history of exposure, clinical findings or radiological image compatible with COVID-19 according to Ministry of Health criterias at that time [20]; patients with a completed hospitalization guide, allocated in non-critical sectors. The exclusion criteria were: absence of clinical evaluation in the first 48 hours; discharge or death before completing 24 hours of hospitalization; critical conditions at admission or directly admitted to intensive support units. Critical conditions were considered as: 1-Glasgow coma scale < 8; 2-need to use vasoactive amines; 3-need intubation and mechanical ventilation support; 4-need for acute dialysis therapy.

Criteria and measurement data

The predictors' assessments were performed at hospital admission, eventually considered up to 48 hours after admission. Patients were submitted to a protocol where: 1- clinical evaluation, seeking to identify relevant clinical elements (e.g. fever, headache,

coryza, sore throat, myalgia, dry cough, risk of exposure); 2- laboratory tests; and 3- chest image by computerized tomography.

The criteria used for hospital admission sectors at the time were in accordance with the parameters defined by Brazilian Ministry of Health, which were: 1- moderate cases: patient with clinical or radiological evidence of respiratory disease and SatO₂ ≥ 94% in room air; 2- Severe cases: patient with respiratory rate >30ibm, SatO₂ < 94% on room air (or, in patients with chronic hypoxia, a >3% reduction from baseline), PaO₂/FiO₂ ratio <300mmHg, or opacities in > 50% of the lung [20]. Standard treatment was offered according to each hospital's protocol based on guidelines at the time.

Prediction models

The following prediction instruments were applied: 1- *COVID-GRAM Critical Illness Risk Score* [14]; 2- *Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age (MuLBSTA) Score* [10]; 3- *Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH (CALL) score* [12]; 4- *ABC-GOALS score* [15]; 5- *Quick COVID-19 severity index (qCSI)* [11]; 6- *Kwait Progression Indicator (KPI) score* [8]; 7- *College of London COVID-19 severity score (Cols)* [4]; 8- *Prognostic Index for Clinical Deterioration* [9]; 9- *Severity COVID-19 Risk Prediction Model* [1]; 10- *ANDC score* [16]; 11- *4C Mortality score* [13].

Outcomes

In this study, the composite outcome of greatest interest was admission to the intensive care unit or death, the same used in most prediction models studied, such as the *COVID-GRAM Critical Illness Risk Score* [14], *MuLBSTA Score* [10], *CALL score* [12], *ABC-GOALS score* [15], *KPI score* [8], *Cols* [4], *Prognostic Index for Clinical Deterioration* [9], *Severity COVID-19 Risk Prediction Model* [1], *ANDC score* [16] and *4C Mortality score* [13]. Outcomes for each score were considered as defined in the respective original report, such as the need for invasive ventilation [1,14], clinical respiratory deterioration [11,12], length of stay [12], and prospective analysis of outcomes [1,4,10].

Potential predictors for the outcomes

Potential risk predictors for COVID-19 progression among the models studied was quite heterogeneous, ranging from 4 to 17, and containing more or less frequent

demographic, clinical, laboratory and imaging elements. The common predictors present in 4 or more of the scores studied were: (a) *demographics* (age [1,4,8–10,12–14,16], sex [1,4,13,15], presence and/or number of comorbidities [1,4,9,10,12–15]); (b) *clinical* (dyspnea or respiratory rate [1,4,9,11,13–15], peripheral oxygen saturation [4,9,11,13]); (c) *laboratory* (CRP [1,4,8,13,16], LDH [9,12,14,15], number of lymphocytes [8–10,12,14,16]); and (d) *radiological* changes [4,9,10,14,15], which allowed its collection and better application.

On the other hand, there were less frequent and less available predictors in the context of hospital admission and, therefore, more difficult to apply in our analysis, such as hemoptise [14], smoking and bacterial co-infection [10], ethnicity [4], interleukin-6, ferritin and fibrinogen [9]. There were also instruments that used other existing scores for their application, such as the Charlson score [15] and the RALE score [4] adapted to COVID-19. Data were collected from medical records and consulting assistant health professionals.

Data analysis

The outcome prevalence estimated from administrative data before the study ranged from 50% to 72% depending on period and health unit. Therefore, we assumed that 300 subjects would be enough to reach the 100 subjects with events and the 100 subjects without the events [21]. For prediction purposes, missing data was imputed with multiple imputation procedures using the CART models with “mice” R package.

Data analysis was conducted in R software following the steps: description of possible predictors to be explored; exploration of missing data patterns and the need for data imputation; verification of the need for recoding of the predictors; and validation (discrimination and calibration) of the different scores. The different prediction instruments were tested with the same data, reproducing the original model or using the original recommended scores in the population of interest. The validity measures used to measure discrimination were area under the ROC curve and R squared. Additionally, for the calibration measures the calibration belt, model’s intercept and slope and predictions errors were used (average, maximum and percentile 90) [22]. Additionally, decision limits were estimated with the “uncertain interval” method [23] in order to allow different courses of action, for example, (a) low risk recommending discharge, (b) moderate risk recommending monitoring, (c) high risk recommending early transfer to critical care.

Results

About half of 301 participants included and analyzed came from each health unit, Hospital Santa Martha and Hospital Niterói D'Or. The composite outcome overall prevalence was 41.86%, 56.96% at Niterói D'Or, 26.67% at Santa Martha hospital (Table 1). Median age is higher and males are more frequent in the outcome group. Most participants were not immunized or data regarding immunization was not available. Among those vaccinated, most hospitalized patients had been immunized with Coronavac. Most participants who had worse respiratory parameters profile progressed to the outcome more frequently, most evidently those with worse saturation (Table 1).

The most prevalent comorbidities were systemic arterial hypertension and diabetes mellitus. There is an apparent positive linear effect between the number of comorbidities and a higher risk of outcome, reaching 67% in patients with 3 or more comorbidities. Likewise, the higher the Charlson score, the greater the risk of outcome (Table 2).

There was no relevant C-reactive protein (CRP) nor Urea relationship with the outcome. On the other hand, patients with D-dimer elevation had a slightly higher risk of a composite outcome than those without D-dimer elevation. (Table 3) Likewise, relevant differences in the risk of occurrence of the outcome was observed among participants who had elevated procalcitonin or concomitant bacterial infection with COVID-19 (Table 3).

There is an apparent positive linear relationship of the composite outcome with the Radiological RALE Score index. There is also a higher risk of occurrence of the outcome in 65% of the participants where there is pulmonary consolidation. The tomographic analysis of the pulmonary involvement less *versus* equal or greater than 50% showed a difference in the risk of a composite outcome (Table 4).

Only two instruments showed acceptable calibration (Figure 1) and discrimination: the College of London Score (Cols) and the 4C score. The latter is the one with the best discrimination and calibration performance (Table 5). Additionally, for the 4C score only, the upper and lower decision threshold of the uncertain interval was estimated as 0.239 and 0.318 respectively. Therefore, predictions below 0.230 should be considered as at lower risk of progression to critically ill condition, predictions between 0.318 are not able to discriminate between those at high and low risk of progression, and predictions above 0.318 should be considered as at higher risk of disease progression. As our latest result,

we provide a web tool of the 4C Mortality score with the updated limits and risk classification for the Brazilian population (<https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>).

Discussion

The main results to be discussed are: (a) some biomarkers that usually are considered clinically relevant were tested as predictors in very few instruments (e.g. concomitant bacterial infection, D-dimer and procalcitonin); (b) there is a positive relationship with comorbidities or the number of comorbidities and the risk to progress to critical condition; (c) there is a positive relationship between the degree of pulmonary radiological involvement and the higher risk of occurrence of the outcome studied; (d) the 4C prognostic score was the one with the highest performance with reasonable applicability, good enough to be recommended for this population; (e) it was possible to estimate decision thresholds to recommend different courses of action for this population using the 4C score.

From the beginning of the pandemic, aspects regarding dissemination, lethality, mass prevention measures, among others, varied significantly. The advent of vaccines and the occurrence of viral variants are examples of these changes. Throughout the pandemic, a worldwide effort was made to develop vaccines against COVID-19 [6,19]. After vaccines became available, there was a reduction in the frequency of severe disease, ICU admission and mortality [24], changing the course of the pandemic.

In our study, participants who received the Chinese CoronaVac vaccine were the most frequent. Additionally, these participants were also the elders and the ones with the outcome more frequently observed. In Brazil, this was the first vaccine available for the public [25]. Protection against severe disease presentation due to viral variants remained substantial, although age and multiple comorbidities contribute to worse outcomes [26].

We observed a substantial difference in the outcome prevalence among patients who had a concomitant bacterial infection with COVID-19. This infectious association would likely increase clinical compromise (systemic and cardiorespiratory) as well create doubts regarding correct antibiotics use. Only one score has included this variable to predict COVID-19 severity progression [10].

D-dimer and other hematological changes are important features and significantly increase with disease severity [27]. In multivariable analyses, death was associated with increased D-dimer [27]. Elevated D-dimer over time was observed in nonsurvivors

compared with more stable levels in survivors [28]. In our study, patients with D-dimer elevation also had a slightly higher risk of a composite outcome than those without D-dimer elevation.

Multiple comorbidities and underlying conditions have been associated with COVID-19 to severe illness, with a higher prevalence of hospitalization, ICU admission and mechanical ventilation, or death [29]. We also observed a positive linear relationship between the number of comorbidities and the risk of the outcomes, either through the number of comorbidities or the the Charlson Score.

There are several imaging patterns of pulmonary involvement [30]. In this study, we observed that radiographic involvement in patients with COVID-19 is a fundamental element in predicting disease severity. However, there is a 48% prevalence of outcome in the "0" RALE index group. This may be associated with the presence of other predictors that may not have respiratory findings that add risk to the individual. We also observed that the presence of pulmonary consolidation alone would already indicate a risk of outcome of 65% and a pulmonary involvement of 50% or more has twice the risk of outcome. ARDS was estimated to occur in 20% of the COVID-19 patients, and mechanical ventilation was implemented in 12.3% of them [28]. In the United States, 12% to 24% of hospitalized patients with altered respiratory symptoms progressed to mechanical ventilation [29].

In the 4C Mortality Score [13] four risk groups were defined with corresponding mortality rates determined: low risk (0-3 score, mortality rate 1.2%), intermediate risk (4-8 score, mortality rate 9.9%), high risk (9-14 score, mortality rate 31.4%), and very high risk (≥ 15 score, mortality rate 61.5%). However, these groups seemed to be arbitrarily defined. The original recommended course of action for each risk group are: patients within the low risk groups could be suitable for management in the community; the intermediate risk group could be suitable for ward level monitoring; patients within high or very high could start promptly treatment and early escalation to critical care, if appropriate [13]. However, in our population the risk distribution seems to be different from the 4C original population. Therefore, it is reasonable to adapt the risk classification to this population. As only three courses of action are recommended we divided the estimated risk of outcome (not the intermediate score) into three categories (low risk, intermediate risk and high risk) allowing similar interpretation.

In this study, we had some limitations, such as the large number of missing data for some predictors, mainly those from the laboratory. Although the performance of the

instruments can be estimated with imputed data, the lack of availability of certain predictors also opens a applicability and inference discussion. The different protocols for the management of COVID-19 cases in the two target hospitals of this study may influence the outcome incidence in different directions, as they had different clinical, structural or administrative criteria for directing patients to critical sectors. This could be in the way of patients with indication for admission to the critical unit, remained in non-critical beds due to the smallest number of ICU beds and in the way that patients with no clinical indication for admission to a critical unit were transferred to the ICU due to family request for assistance in a more controlled environment or for the higher daily rate of hospitalization charged in these sectors. Finally, rapid changes in the epidemic with the emergence of new strains, the advent of vaccines and other preventive and treatment measures may have changed the populations characteristics in a way that score performance could require updating often. Even if the performance verified here is an "average" of the observed scenarios, attention must be paid to whether the future scenarios will continue to change, in such a way as to raise questions about the model's performance in the future.

Conclusions

The validation of the prognostic models included here had very heterogeneous performance to predict critical illness and death, in patients already admitted to the emergency room or to non-critical units. The College of London COVID-19 severity score and the 4C Mortality Score showed the best discrimination and calibration performance. These findings are in accordance with validation in other populations, and we suggest different limits for risk groups.

Bibliography

- 1 Woo SH, Rios-Diaz AJ, Kubey AA, *et al.* Development and Validation of a Web-Based Severe COVID-19 Risk Prediction Model. *medRxiv* 2020.
- 2 Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, *et al.* Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021;**31**:e2146. doi:10.1002/rmv.2146
- 3 Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, *et al.* Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA* Published Online First: 2 April 2021. doi:10.1001/jama.2021.5199
- 4 Galloway JB, Norton S, Barker RD, *et al.* A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect* 2020;**81**:282–8. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.064
- 5 Li J, Huang DQ, Zou B, *et al.* Epidemiology of COVID-19: A systematic review and

- meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2021;**93**:1449–58. doi:10.1002/jmv.26424
- 6 Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, *et al.* Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;**71**:146–52. doi:10.15585/mmwr.mm7104e4
 - 7 Abdullah F, Myers J, Basu D, *et al.* Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis* 2022;**116**:38–42. doi:10.1016/j.ijid.2021.12.357
 - 8 Al Youha S, Doi SA, Jamal MH, *et al.* Validation of the Kuwait Progression Indicator Score for predicting progression of severity in COVID19. *medRxiv* 2020.
 - 9 Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, *et al.* Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med* 2020;**9**:1548.
 - 10 Guo L, Wei D, Zhang X, *et al.* Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol* 2019;**10**. doi:10.3389/fmicb.2019.02752
 - 11 Haimovich A, Ravindra NG, Stoytchev S, *et al.* Development and validation of the quick COVID-19 severity index (qCSI): a prognostic tool for early clinical decompensation. *Ann Emerg Med* Published Online First: 21 July 2020. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.07.022
 - 12 Ji D, Zhang D, Xu J, *et al.* Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* Published Online First: 2020. doi:10.1093/cid/ciaa414
 - 13 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. *BMJ* 2020;**370**. doi:10.1136/bmj.m3339
 - 14 Liang W, Liang H, Ou L, *et al.* Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* Published Online First: 12 May 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
 - 15 Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Fernandez-Camargo D, *et al.* A Risk Score to Predict Admission to Intensive Care Unit in Patients With COVID-19: The ABC-GOALS Score. *medRxiv* 2020;:2020.05.12.20099416. doi:10.1101/2020.05.12.20099416
 - 16 Weng Z, Chen Q, Li S, *et al.* ANDC: an early warning score to predict mortality risk for patients with Coronavirus Disease 2019. *J Transl Med* 2020;**18**:328. doi:10.1186/s12967-020-02505-7
 - 17 Jong VMT de, Rousset RZ, Antonio-Villa NE, *et al.* Clinical prediction models for mortality in patients with covid-19: external validation and individual participant data meta-analysis. *BMJ* 2022;**378**:e069881. doi:10.1136/bmj-2021-069881
 - 18 Marcolino MS, 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. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*

- 2021;**110**:281–308. doi:10.1016/j.ijid.2021.07.049
- 19 Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, *et al.* Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ* 2022;**376**:e069761. doi:10.1136/bmj-2021-069761
 - 20 BRASIL A. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 07/2020 ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES POR SARS-CoV-2 (COVID-19) DENTRO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE. (COMPLEMENTAR À NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020). 2020.
 - 21 Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, *et al.* Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 2005;**58**:475–83. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.06.017
 - 22 Nattino G, Finazzi S, Bertolini G. A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. *Stat Med* 2014;**33**:2390–407.
 - 23 Landsheer JA. Interval of Uncertainty: An Alternative Approach for the Determination of Decision Thresholds, with an Illustrative Application for the Prediction of Prostate Cancer. *PLOS ONE* 2016;**11**:e0166007. doi:10.1371/journal.pone.0166007
 - 24 Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, *et al.* Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *The Lancet* 2022;**399**:25–35. doi:10.1016/S0140-6736(21)02754-9
 - 25 Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, *et al.* Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;**71**:139–45. doi:10.15585/mmwr.mm7104e3
 - 26 Yek C, Warner S, Wiltz JL, *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;**71**:19–25. doi:10.15585/mmwr.mm7101a4
 - 27 Liao D, Zhou F, Luo L, *et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;**7**:e671–8. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9
 - 28 Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;**323**:1061–9. doi:10.1001/jama.2020.1585
 - 29 Petrilli CM, Jones SA, Yang J, *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;**369**:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966
 - 30 Bao C, Liu X, Zhang H, *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR* 2020;**17**:701–9. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006

Table 1 - Clinical, demographic characteristics, signs and symptoms by composite outcome.

	No	Yes	Total
Total	175	126	301
Inpatient unit			
Niteroi D'Or	65 (37.14)	86 (68.25)	151 (50.17)
Santa Martha	110 (62.86)	40 (31.75)	150 (49.83)
Age at admission			
median (IQR)	63.00 (47.50 - 72.00)	70.50 (62.00 - 82.75)	66.00 (53.00 - 76.00)
Sex at birth			
Male	82 (46.86)	71 (56.35)	153 (50.83)
Female	93 (53.14)	55 (43.65)	148 (49.17)
Smoking			
No	91 (91.92)	38 (65.52)	129 (82.17)
Past	5 (5.05)	18 (31.03)	23 (14.65)
Current	3 (3.03)	2 (3.45)	5 (3.18)
Ethnicity			
White	19 (86.36)	21 (87.50)	40 (86.96)
Not white	3 (13.64)	3 (12.50)	6 (13.04)
Immunization			
Not immunized / Not informed	84 (57.14)	28 (25.23)	112 (43.41)
Coronavac	25 (17.01)	44 (39.64)	69 (26.74)
Astrazeneca	27 (18.37)	32 (28.83)	59 (22.87)
Pfizer	9 (6.12)	4 (3.60)	13 (5.04)
Janssen	2 (1.36)	3 (2.70)	5 (1.94)
Immunization scheme			
Partial	13 (20.63)	15 (18.07)	28 (19.18)
Complete	50 (79.37)	68 (81.93)	118 (80.82)
Weight (Kg)			
median (IQR)	75.00 (66.00 - 88.00)	79.00 (68.00 - 87.50)	76.00 (67.00 - 88.00)
Height (m)			

median (IQR)	1.68 (1.61 - 1.75)	1.68 (1.60 - 1.73)	1.68 (1.60 - 1.74)
Body mass index (Kg/m ²)			
median (IQR)	27.06 (23.62 - 30.49)	27.04 (23.98 - 31.08)	27.06 (23.89 - 30.86)
Symptoms days on admission			
median (IQR)	8.47 (6.03 - 10.59)	7.47 (3.83 - 9.93)	7.78 (5.46 - 10.48)
Hemoptysis			
No	174 (99.43)	122 (99.19)	296 (99.33)
Yes	1 (0.57)	1 (0.81)	2 (0.67)
Dyspnea			
No	76 (43.68)	44 (35.20)	120 (40.13)
Yes	98 (56.32)	81 (64.80)	179 (59.87)
Respiratory frequency			
[12,20]	155 (94.51)	94 (78.33)	249 (87.68)
(20,30]	9 (5.49)	26 (21.67)	35 (12.32)
Pulse oximetry (0-100%)			
median (IQR)	95.00 (93.00 - 97.00)	93.00 (89.00 - 96.00)	95.00 (92.00 - 97.00)
Pulse oximetry (0-100%)			
[55,92]	29 (17.68)	57 (45.97)	86 (29.86)
(92,100]	135 (82.32)	67 (54.03)	202 (70.14)
Oxygen flow (L/min)			
[0,4]	90 (81.08)	82 (86.32)	172 (83.50)
(4,9]	19 (17.12)	12 (12.63)	31 (15.05)
(9,15]	2 (1.80)	1 (1.05)	3 (1.46)
Systolic blood pressure (mmHg)			
median (IQR)	120.00 (120.00 - 132.00)	123.00 (110.00 - 140.00)	121.50 (116.00 - 137.00)
Systolic blood pressure (mmHg)			
[68,100]	11 (6.43)	18 (14.40)	29 (9.80)
(100,140]	139 (81.29)	79 (63.20)	218 (73.65)
(140,216]	21 (12.28)	28 (22.40)	49 (16.55)

IQR-interquartile range.

Table 2 - Comorbidities by composite outcome.

	No	Yes	Total
Total	175	126	301
Systemic arterial hypertension			
No	84 (48.00)	44 (34.92)	128 (42.52)
Yes	91 (52.00)	82 (65.08)	173 (57.48)
Diabetes			
No	129 (73.71)	71 (56.35)	200 (66.45)
Yes	46 (26.29)	55 (43.65)	101 (33.55)
Obesity			
BMI < 30	140 (80.00)	93 (73.81)	233 (77.41)
BMI ≥ 30	35 (20.00)	33 (26.19)	68 (22.59)
COPD			
No	167 (95.43)	113 (89.68)	280 (93.02)
Yes	8 (4.57)	13 (10.32)	21 (6.98)
Coexistence of coronary heart disease			
No	160 (91.43)	103 (83.06)	263 (87.96)
Yes	15 (8.57)	21 (16.94)	36 (12.04)
History of cancer			
No	168 (96.00)	101 (80.80)	269 (89.67)
Yes	7 (4.00)	24 (19.20)	31 (10.33)
Chronic cardiopathy			
No	166 (94.86)	101 (80.16)	267 (88.70)
Yes	9 (5.14)	25 (19.84)	34 (11.30)
Chronic kidney disease			
No	170 (97.70)	114 (90.48)	284 (94.67)
Yes	4 (2.30)	12 (9.52)	16 (5.33)
Cerebrovascular disease			

	No	Yes	Total
No	171 (97.71)	109 (86.51)	280 (93.02)
Yes	4 (2.29)	17 (13.49)	21 (6.98)
Hepatitis B			
No	175 (100.00)	126 (100.00)	301 (100.00)
Immunodeficiency			
No	166 (94.86)	109 (86.51)	275 (91.36)
Yes	9 (5.14)	17 (13.49)	26 (8.64)
Liver disease			
No	171 (98.84)	123 (97.62)	294 (98.33)
Yes	2 (1.16)	3 (2.38)	5 (1.67)
Asthma			
No	166 (95.40)	121 (96.03)	287 (95.67)
Yes	8 (4.60)	5 (3.97)	13 (4.33)
Chronic lung disease			
No	168 (96.00)	109 (86.51)	277 (92.03)
Yes	7 (4.00)	17 (13.49)	24 (7.97)
HIV infection			
No	174 (99.43)	126 (100.00)	300 (99.67)
Yes	1 (0.57)	0 (0.00)	1 (0.33)
Malignancy for at least 6 months			
No	172 (98.29)	106 (84.13)	278 (92.36)
Yes	3 (1.71)	20 (15.87)	23 (7.64)
Number of comorbidities			
0	56 (32.18)	15 (12.20)	71 (23.91)
1	53 (30.46)	22 (17.89)	75 (25.25)
2	39 (22.41)	33 (26.83)	72 (24.24)
≥3	26 (14.94)	53 (43.09)	79 (26.60)

Charlson Comorbidity Index

	No	Yes	Total
median (IQR)	2.00 (1.00 - 4.00)	5.00 (3.00 - 8.00)	3.00 (1.00 - 6.00)
Charlson Comorbidity Index			
0	35 (20.11)	8 (6.61)	43 (14.58)
1	28 (16.09)	8 (6.61)	36 (12.20)
2	34 (19.54)	15 (12.40)	49 (16.61)
3	28 (16.09)	14 (11.57)	42 (14.24)
4	16 (9.20)	13 (10.74)	29 (9.83)
≥5	33 (18.97)	63 (52.07)	96 (32.54)

BMI- body mass index; COPD- chronic obstructive pulmonary disease; IQR-interquartile range.

Table 3 - Laboratory results by composite outcome.

	No	Yes	Total
Total	175	126	301
RDW (%)			
median (IQR)	13.00 (12.50 - 13.80)	13.60 (12.70 - 14.70)	13.20 (12.60 - 14.10)
Leukocyte count (x10 ⁹ /L)			
median (IQR)	7160.00 (5180.00 - 9030.00)	7370.00 (5512.50 - 9975.00)	7290.00 (5360.00 - 9250.00)
Leukocytosis			
No	147 (84.48)	95 (75.40)	242 (80.67)
Yes	27 (15.52)	31 (24.60)	58 (19.33)
Neutrophil count (x10 ⁹ /L)			
median (IQR)	5168.00 (3685.00 - 7068.00)	5674.00 (3754.25 - 7681.00)	5340.00 (3694.00 - 7428.50)
Lymphocyte count (x10.9/L)			
median (IQR)	1247.00 (862.00 - 1672.00)	1033.00 (787.50 - 1585.75)	1165.00 (830.00 - 1642.00)
Lymphocyte percentage (0-100%)			
median (IQR)	19.09 (11.01 - 25.01)	15.01 (10.25 - 20.90)	16.01 (11.00 - 24.00)
Lymphopenia (x10 ⁹ /L)			
No	118 (67.82)	68 (53.97)	186 (62.00)
Yes	56 (32.18)	58 (46.03)	114 (38.00)
Neutrophils/lymphocytes ratio			
median (IQR)	3.70 (2.67 - 6.99)	5.06 (3.32 - 8.04)	4.66 (2.87 - 7.27)
Monocyte count (x10 ⁹ /L)			
median (IQR)	348.00 (270.00 - 496.00)	394.50 (245.50 - 574.75)	376.00 (253.50 - 528.50)
Monocyte percentage (0-100%)			
median (IQR)	5.01 (4.00 - 7.00)	5.15 (4.00 - 7.57)	5.01 (4.00 - 7.00)
Glucose (mg/dL)			

	No	Yes	Total
median (IQR)	118.00 (103.00 - 146.00)	130.50 (110.25 - 174.50)	123.00 (105.50 - 158.00)
C-reactive protein - CRP (mg/L)			
median (IQR)	39.00 (5.05 - 97.00)	8.85 (4.30 - 50.25)	21.40 (4.30 - 82.00)
CRP elevation			
No	44 (25.58)	39 (30.95)	83 (27.85)
Yes	128 (74.42)	87 (69.05)	215 (72.15)
D-dimer elevation			
No	35 (20.47)	18 (14.40)	53 (17.91)
Yes	136 (79.53)	107 (85.60)	243 (82.09)
D-dimer (mg/mL)			
median (IQR)	1.20 (0.60 - 480.00)	562.00 (2.25 - 1205.90)	2.85 (0.78 - 735.20)
Lactic dehydrogenase - LDH (U/L)			
median (IQR)	413.00 (235.00 - 626.00)	334.50 (225.50 - 522.00)	375.00 (230.00 - 555.50)
LDH elevation			
No	63 (50.00)	28 (32.94)	91 (43.13)
Yes	63 (50.00)	57 (67.06)	120 (56.87)
Urea (mg/dL)			
median (IQR)	34.00 (25.50 - 43.00)	44.50 (30.00 - 74.75)	36.00 (27.00 - 52.00)
Creatinine (mg/dL)			
median (IQR)	1.05 (0.80 - 1.27)	1.10 (0.78 - 1.42)	1.09 (0.80 - 1.35)
Creatinine elevation			
No	94 (54.02)	58 (46.40)	152 (50.84)
Yes	80 (45.98)	67 (53.60)	147 (49.16)
AST (U/L)			
median (IQR)	36.00 (30.00 - 55.00)	41.00 (27.25 - 61.00)	37.50 (29.00 - 56.25)
AST elevation			
No	107 (76.43)	64 (67.37)	171 (72.77)

	No	Yes	Total
Yes	33 (23.57)	31 (32.63)	64 (27.23)
Direct bilirubin (mg/dL)			
median (IQR)	0.30 (0.20 - 0.50)	0.40 (0.20 - 0.80)	0.40 (0.20 - 0.60)
Direct bilirubin (mmol/L)			
median (IQR)	24.00 (4.14 - 24.00)	5.52 (3.45 - 9.66)	5.86 (3.84 - 24.00)
Procalcitonin (ng/ml)			
median (IQR)	0.10 (0.06 - 0.11)	0.12 (0.08 - 0.28)	0.10 (0.07 - 0.18)
Procalcitonin elevation			
No	111 (99.11)	65 (87.84)	176 (94.62)
Yes	1 (0.89)	9 (12.16)	10 (5.38)
Troponin type			
Conventional	2 (4.55)	0 (0.00)	2 (1.89)
Ultra sensitive	42 (95.45)	62 (100.00)	104 (98.11)
High sensitivity troponin (ng/L)			
median (IQR)	3.22 (1.50 - 9.40)	9.48 (2.18 - 29.43)	5.73 (1.50 - 17.87)
Serum ferritin (ng/mL)			
median (IQR)	729.50 (309.00 - 1057.20)	498.00 (300.00 - 1154.00)	562.00 (304.00 - 1085.60)
Serum ferritin elevation			
No	58 (56.31)	17 (43.59)	75 (52.82)
Yes	45 (43.69)	22 (56.41)	67 (47.18)
PO2 (S) (mmHg)			
median (IQR)	75.00 (59.50 - 99.00)	90.50 (69.25 - 144.75)	84.00 (65.00 - 125.00)
FiO2 (F) (%)			
median (IQR)	94.00 (48.00 - 97.00)	43.50 (40.00 - 97.00)	70.00 (40.00 - 97.00)
S/F			
median (IQR)	84.38 (67.55 - 135.10)	179.75 (120.20 - 321.88)	134.85 (83.46 - 263.54)
Concomitant bacterial infection			

	No	Yes	Total
No	152 (92.12)	99 (82.50)	251 (88.07)
Yes	13 (7.88)	21 (17.50)	34 (11.93)

RDW- red cell distribution width; CRP- C-reactive protein; LDH- Lactic dehydrogenase; AST- aspartate aminotransferase; PO₂- partial pressure of oxygen; FiO₂- inspired fraction of oxygen; IQR-interquartile range.

Table 4 - Image findings by composite outcome.

	No	Yes	Total
Total	175	126	301
Radiological RALE Score (0-8)			
0	18 (10.59)	17 (13.71)	35 (11.90)
1	29 (17.06)	9 (7.26)	38 (12.93)
2	87 (51.18)	45 (36.29)	132 (44.90)
3	26 (15.29)	25 (20.16)	51 (17.35)
4	9 (5.29)	12 (9.68)	21 (7.14)
5	0 (0.00)	1 (0.81)	1 (0.34)
6	1 (0.59)	13 (10.48)	14 (4.76)
8	0 (0.00)	2 (1.61)	2 (0.68)
Image findings			
Normal	6 (3.51)	2 (1.60)	8 (2.70)
No specific signs	22 (12.87)	23 (18.40)	45 (15.20)
Frosted glass opacity	133 (77.78)	81 (64.80)	214 (72.30)
Consolidation	10 (5.85)	19 (15.20)	29 (9.80)
Multilobar infiltrates			
No	18 (10.59)	17 (13.71)	35 (11.90)
Yes	152 (89.41)	107 (86.29)	259 (88.10)
Chest CT with 50% or more involvement			
No	160 (94.12)	96 (77.42)	256 (87.07)
Yes	10 (5.88)	28 (22.58)	38 (12.93)

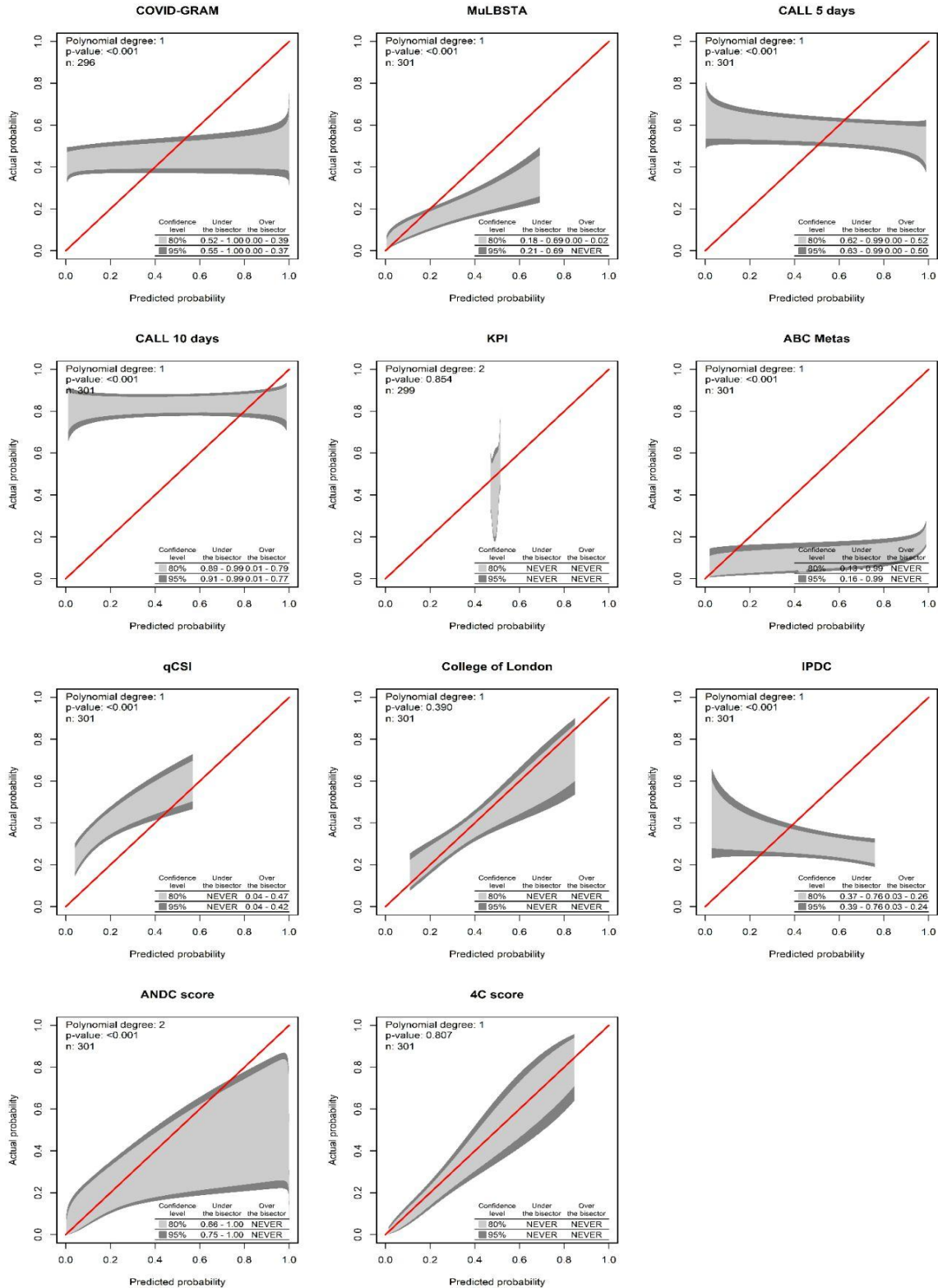
CT- computed tomography.

Table 5 - Comparative performance of prediction scores for COVID-19 severity.

Score	ROC AUC	R2	Intercept	Slope	E _{max}	E ₉₀	E _{avg}
COVID-GRAM	0.535	-11.732	-0.174	0.038	0.543	0.501	0.357
MuLBSTA	0.712	-0.073	-1.031	0.533	0.306	0.306	0.132
CALL 5 days	0.449	-1.257	0.31	-0.078	0.678	0.428	0.315
CALL 10 days	0.502	-4.15	1.616	0.032	0.838	0.722	0.345
KPI	0.561	0.007	0.092	2.356	0.211	0.125	0.044
ABC goals	0.593	-196.443	-2.3	0.217	0.97	0.778	0.625
qCSI	0.669	-0.239	0.287	0.499	0.182	0.182	0.159
Cols	0.647	0.085	-0.163	0.761	0.163	0.076	0.05
IPDC	0.453	-2.347	-0.874	-0.177	0.503	0.503	0.414
MPR composite outcome	0.573	-0.308	-0.785	0.177	0.536	0.277	0.137
MPR composite death	0.631	-0.251	-1.609	0.265	0.545	0.195	0.084
4C score	0.798	0.277	-0.014	1.066	0.273	0.057	0.026
ANDC score	0.543	-897.989	-1.61	-0.001	0.838	0.838	0.405

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score; MuLBSTA score- Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age; CALL score- Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH; ABC-GOALS score; qCSI- Quick COVID-19 severity index; KPI score- Kwait Progression Indicator; COLS- College of London COVID-19 severity score; IPDC- Prognostic Index for Clinical Deterioration; MPR- Severity COVID-19 Risk Prediction Model; ANDC score; 4C Mortality score.

Figure 1 - Comparative Calibration belt graphics of the prediction scores for COVID-19 severity.



5.2 Resultados adicionais

Adicionalmente aos resultados apresentados no artigo científico, apresentamos o desempenho dos instrumentos na população dos diferentes hospitais (Tabela 6 e 7).

Table 6 - Comparative performance of Prediction scores for COVID-19 severity at Santa Martha Hospital.

Score	ROC AUC	R2	Intercept	Slope	E _{max}	E ₉₀	E _{avg}
COVID-GRAM	0.429	-19.492	-1.237	-0.079	0.802	0.785	0.417
MuLBSTA	0.677	-0.218	-1.139	0.481	0.318	0.318	0.168
CALL 5 days	0.432	-2.338	-0.525	-0.146	0.602	0.582	0.395
CALL 10 days	0.467	-4.444	1.023	-0.048	0.778	0.778	0.349
KPI	0.569	-0.03	-0.168	3.876	0.157	0.129	0.092
ABC metas	0.72	-18.54	-2.108	0.313	0.66	0.66	0.404
qCSI	0.605	-0.059	0.063	0.484	0.152	0.152	0.102
Cols	0.666	0.018	-0.544	1.044	0.19	0.19	0.107
IPDC	0.552	-4.35	-2.08	0.512	0.576	0.576	0.522
MPR composite outcome	0.521	-0.813	-1.675	0.117	0.586	0.487	0.223
MPR composite death	0.615	-0.251	-1.103	0.267	0.221	0.091	0.069
4C score	0.735	0.158	-0.168	0.776	0.079	0.058	0.031
ANDC score	0.691	0.007	-0.81	0.475	0.37	0.306	0.083

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score; MuLBSTA score- Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age; CALL score- Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH; ABC-GOALS score; qCSI- Quick COVID-19 severity index; KPI score- Kwait Progression Indicator; COLS- College of London COVID-19 severity score; IPDC- Prognostic Index for Clinical Deterioration; MPR- Severity COVID-19 Risk Prediction Model; ANDC score; 4C Mortality score.

Table 7 - Comparative performance of Prediction scores for COVID-19 severity at Niterói D'Or Hospital.

Score	ROC AUC	R2	Intercept	Slope	E _{max}	E ₉₀	E _{avg}
COVID-GRAM	0.61	-9.568	0.717	0.136	0.521	0.521	0.318
MuLBSTA	0.753	0.063	-0.871	0.594	0.29	0.232	0.09
CALL 5 days	0.375	-1.423	1.415	-0.239	0.931	0.555	0.311
CALL 10 days	0.433	-5.895	2.578	-0.061	0.957	0.836	0.363
KPI	0.501	-0.071	0.403	-2.019	0.386	0.242	0.161
ABC metas	0.504	-1994.432	-19.239	3.804	0.97	0.843	0.844
qCSI	0.668	-0.476	1.618	0.898	0.442	0.283	0.213
Cols	0.645	0.005	0.232	0.636	0.223	0.156	0.101
IPDC	0.44	-1.619	-0.432	-0.122	0.425	0.425	0.37
MPR composite outcome	0.617	-0.251	-0.31	0.276	0.458	0.175	0.129
MPR composite death	0.801	-0.353	-1.792	0.659	0.555	0.299	0.128
4C score	0.877	0.392	0.25	1.676	0.396	0.138	0.063
ANDC score	0.462	-479105.53	-1.511	-0.029	0.865	0.865	0.739

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score; MuLBSTA score- Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age; CALL score- Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH; ABC-GOALS score; qCSI- Quick COVID-19 severity index; KPI score- Kwait Progression Indicator; COLS- College of London COVID-19 severity score; IPDC- Prognostic Index for Clinical Deterioration; MPR- Severity COVID-19 Risk Prediction Model; ANDC score; 4C Mortality score.

Verificamos, ainda, o valor da mortalidade padronizada (SMR) pelo escore 4C observada nas duas instituições, sendo 0,801 no Niterói D'Or e maior que 1 no Santa Martha (Tabela 8). No entanto, a interpretação dos intervalos de confiança indica que não é possível afirmar que os SMRs das unidades são diferentes.

Table 8 - Standardized mortality ratio of the two health units including participants in the study (standardized by 4C mortality score).

Variables	Levels	N	Observed	Expected	SMR	lower.CI	upper.CI
Overall	-	301	50	53.025	0.942 95	0.74554	1.19263
Health units	Niterói D'Or	151	23	28.7053	0.801 25	0.55405	1.15873
	Santa Martha	150	27	24.3197	1.110 21	0.82182	1.49981

N- stratum sample size; SMR- Standardized mortality ratio; lowerCI/upperCI- 95% confidence limits.

5.3 Tabelas adicionais

Table 9 - COVID-GRAM Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	172	129	301
Age in years			
median (IQR)	63.00 (46.75 - 71.25)	71.00 (62.00 - 84.00)	66.00 (53.00 - 76.00)
X-ray abnormalities			
Normal	6 (3.57)	2 (1.56)	8 (2.70)
No specific signs	20 (11.90)	25 (19.53)	45 (15.20)
Frosted glass opacity	132 (78.57)	82 (64.06)	214 (72.30)
Consolidation	10 (5.95)	19 (14.84)	29 (9.80)
Hemoptysis			
No	171 (99.42)	125 (99.21)	296 (99.33)
Yes	1 (0.58)	1 (0.79)	2 (0.67)
Dyspnea			
No	75 (43.86)	45 (35.16)	120 (40.13)

Yes	96 (56.14)	83 (64.84)	179 (59.87)
Unconsciousness			
No	172 (100.00)	128 (99.22)	300 (99.67)
Yes	0 (0.00)	1 (0.78)	1 (0.33)
Number of comorbidities			
[0,1]	108 (63.16)	38 (29.69)	146 (48.83)
(1,2]	38 (22.22)	34 (26.56)	72 (24.08)
(2,3]	15 (8.77)	31 (24.22)	46 (15.38)
(3,7]	10 (5.85)	25 (19.53)	35 (11.71)
Cancer history			
No	166 (96.51)	103 (80.47)	269 (89.67)
Yes	6 (3.49)	25 (19.53)	31 (10.33)
Neutrophil count ($10^9/L$)			
median (IQR)	5156.00 (3689.50 - 6931.75)	5694.00 (3743.00 - 7992.00)	5340.00 (3694.00 - 7428.50)
Lymphocyte count ($10^9/L$)			
median (IQR)	1242.00 (844.75 - 1671.75)	1078.00 (798.00 - 1596.00)	1165.00 (830.00 - 1642.00)
Neutrophils / Lymphocytes			
median (IQR)	3.79 (2.69 - 7.27)	5.03 (3.20 - 7.71)	4.66 (2.88 - 7.55)
Lactic dehydrogenase (LDH) (U/L)			
median (IQR)	413.00 (233.00 - 636.00)	327.00 (228.00 - 517.00)	375.00 (230.00 - 555.50)
Direct bilirubin (mg / dL)			
median (IQR)	0.24 (0.17 - 0.32)	0.27 (0.19 - 0.36)	0.25 (0.19 - 0.34)
Direct bilirubin (mmol / L)			
median (IQR)	5.69 (3.92 - 24.00)	5.00 (3.45 - 8.45)	5.52 (3.79 - 24.00)

Likelihood of critical condition
by COVID-GRAM

median (IQR)	0.77 (0.44 - 0.98)	0.72 (0.51 - 0.95)	0.72 (0.45 - 0.97)
--------------	--------------------	--------------------	--------------------

IQR-interquartile range.

Table 10 - MuLBSTA Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	251	50	301
Multilobar infiltrates			
No	34 (13.88)	1 (2.04)	35 (11.90)
Yes	211 (86.12)	48 (97.96)	259 (88.10)
Absolute lymphocyte count (10 ⁹ /L)			
median (IQR)	1180.00 (818.00 - 1656.00)	1128.50 (893.75 - 1507.50)	1165.00 (830.00 - 1642.00)
Concurrent bacterial infection			
No	218 (90.83)	33 (73.33)	251 (88.07)
Yes	22 (9.17)	12 (26.67)	34 (11.93)
Smoking			
No	122 (48.61)	7 (14.29)	129 (43.00)
Past	17 (6.77)	6 (12.24)	23 (7.67)
Current	4 (1.59)	1 (2.04)	5 (1.67)
Ignored	108 (43.03)	35 (71.43)	143 (47.67)
Hypertension			
No	114 (45.42)	14 (28.00)	128 (42.52)
Yes	137 (54.58)	36 (72.00)	173 (57.48)
Age			
median (IQR)	65.00 (51.00 - 74.00)	76.50 (67.25 - 85.75)	66.00 (53.00 - 76.00)
Total MuLBSTA score			
median (IQR)	13.00 (7.00 - 17.00)	18.00 (13.00 - 20.50)	13.00 (8.00 - 18.00)
Prediction of death in 90 days by the MuLBSTA score			
median (IQR)	0.21 (0.04 - 0.47)	0.55 (0.21 - 0.69)	0.21 (0.05 - 0.55)

IQR-interquartile range.

Table 11a - CALL Score - Predictors and Outcome for 5 days.

	No	Yes	Total
Total	131	170	301
Presence of comorbidities			
No	54 (41.22)	42 (24.71)	96 (31.89)
Yes	77 (58.78)	128 (75.29)	205 (68.11)
Age			
median (IQR)	63.00 (46.00 - 70.50)	69.00 (58.00 - 81.75)	66.00 (53.00 - 76.00)
Absolute lymphocyte count (10 ⁹ /L)			
median (IQR)	1209.50 (819.50 - 1644.25)	1109.00 (877.00 - 1620.00)	1165.00 (830.00 - 1642.00)
Lactic dehydrogenase (LDH) (U/L)			
median (IQR)	433.00 (291.00 - 713.00)	327.00 (218.00 - 507.00)	375.00 (230.00 - 555.50)
Total CALL score for predicting progression of COVID-19			
median (IQR)	173.00 (123.00 - 228.00)	178.00 (128.00 - 228.00)	178.00 (128.00 - 228.00)
Survival CALL score for 5 days			
median (IQR)	0.70 (0.40 - 0.88)	0.70 (0.40 - 0.88)	0.70 (0.40 - 0.88)
Expected survival CALL score for 10 days			
median (IQR)	0.58 (0.27 - 0.79)	0.52 (0.27 - 0.76)	0.52 (0.27 - 0.76)

IQR-interquartile range.

Table 11b - CALL Score - Predictors and Outcome for 10 days.

	No	Yes	Total
Total	50	251	301
Presence of comorbidities			
No	19 (38.00)	77 (30.68)	96 (31.89)
Yes	31 (62.00)	174 (69.32)	205 (68.11)
Age			
median (IQR)	64.50 (51.50 - 72.00)	66.00 (54.00 - 77.00)	66.00 (53.00 - 76.00)
Absolute lymphocyte count (10 ⁹ /L)			
median (IQR)	1105.00 (704.00 - 1458.50)	1180.00 (882.00 - 1645.00)	1165.00 (830.00 - 1642.00)
Lactic dehydrogenase (LDH) (U/L)			
median (IQR)	556.50 (337.00 - 741.75)	345.00 (223.00 - 532.50)	375.00 (230.00 - 555.50)
Total CALL score for predicting progression of COVID-19			
median (IQR)	178.00 (123.00 - 228.00)	178.00 (128.00 - 228.00)	178.00 (128.00 - 228.00)
Survival CALL score for 5 days			
median (IQR)	0.70 (0.40 - 0.88)	0.70 (0.40 - 0.88)	0.70 (0.40 - 0.88)
Expected survival CALL score for 10 days			
median (IQR)	0.52 (0.27 - 0.79)	0.52 (0.27 - 0.76)	0.52 (0.27 - 0.76)

IQR-interquartile range.

Table 12 - ABC-goals Score - Predictors and Outcomes

	No	Yes	Total
Total	247	54	301
Sex at birth			
Male	122 (49.39)	31 (57.41)	153 (50.83)
Female	125 (50.61)	23 (42.59)	148 (49.17)
Obesity			
No	196 (79.35)	37 (68.52)	233 (77.41)
Yes	51 (20.65)	17 (31.48)	68 (22.59)
Charlson comorbidity index			
median (IQR)	3.00 (1.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 7.00)	3.00 (1.00 - 6.00)
Dyspnea			
No	112 (45.71)	8 (14.81)	120 (40.13)
Yes	133 (54.29)	46 (85.19)	179 (59.87)
Systolic blood pressure			
median (IQR)	123.00 (118.00 - 136.00)	120.00 (110.00 - 140.00)	121.50 (116.00 - 137.00)
Respiratory rate			
median (IQR)	18.00 (17.00 - 19.00)	19.00 (18.00 - 20.00)	18.00 (17.00 - 20.00)
Albumin (g/dL)			
median (IQR)	3.10 (2.90 - 3.20)	2.60 (2.30 - 2.70)	3.05 (2.70 - 3.20)
Glucose (mg/dL)			
median (IQR)	118.00 (103.25 - 153.00)	144.00 (120.00 - 187.00)	123.00 (105.50 - 158.00)
LDH (U/L)			
median (IQR)	342.50 (221.25 - 544.00)	482.00 (399.00 - 780.00)	375.00 (230.00 - 555.50)
S/F ratio			
median (IQR)	126.77 (74.74 - 305.36)	145.00 (106.63 - 205.50)	134.85 (83.46 - 263.54)

Chest CT with 50% or more involvement

No	215 (89.21)	41 (77.36)	256 (87.07)
Yes	26 (10.79)	12 (22.64)	38 (12.93)

ABC-METASclx total score

median (IQR)	4.00 (2.00 - 7.00)	24.00 (6.25 - 27.50)	5.00 (3.00 - 18.00)
--------------	--------------------	----------------------	---------------------

ABC-METASclx classification

Low risk	44 (55.70)	1 (7.14)	45 (48.39)
Moderate risk	19 (24.05)	4 (28.57)	23 (24.73)
High risk	16 (20.25)	9 (64.29)	25 (26.88)

Probability of the outcome of the ABC-METASclx (%)

median (IQR)	18.00 (6.00 - 40.00)	99.00 (32.50 - 99.00)	20.00 (10.00 - 99.00)
--------------	----------------------	-----------------------	-----------------------

CT- computed tomography; LDH- Lactic dehydrogenase; IQR-interquartile range.

Table 13 - qCSI Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	195	106	301
Respiratory rate			
median (IQR)	18.00 (16.25 - 19.00)	18.00 (18.00 - 20.00)	18.00 (17.00 - 20.00)
Pulse oximetry (0-100%)			
median (IQR)	96.00 (93.00 - 97.75)	93.00 (89.00 - 96.00)	95.00 (92.00 - 97.00)
Oxygen flow(L/min)			
median (IQR)	0.00 (0.00 - 2.00)	3.00 (0.00 - 5.00)	0.00 (0.00 - 3.00)
Total qCSI score			
median (IQR)	0.00 (0.00 - 2.50)	4.00 (2.00 - 6.00)	1.00 (0.00 - 5.00)
qCSI prediction			
median (IQR)	0.04 (0.04 - 0.04)	0.30 (0.04 - 0.30)	0.04 (0.04 - 0.30)

IQR-interquartile range.

Table 14 - KPI Score - Predictors and Outcomes

	No	Yes	Total
Total	151	150	301
Age			
median (IQR)	63.00 (46.50 - 70.50)	70.00 (60.25 - 82.00)	66.00 (53.00 - 76.00)
C-reactive protein (mg/L)			
median (IQR)	34.00 (4.15 - 92.50)	15.10 (4.30 - 67.00)	21.40 (4.30 - 82.00)
Procalcitonin (ng/ml)			
median (IQR)	0.09 (0.05 - 0.12)	0.12 (0.08 - 0.26)	0.10 (0.07 - 0.18)
Percentage of lymphocytes (0-100%)			
median (IQR)	19.01 (11.00 - 24.00)	15.01 (11.00 - 22.44)	16.01 (11.00 - 24.00)
Percentage of monocytes (0-100%)			
median (IQR)	5.01 (4.00 - 7.00)	5.01 (4.00 - 7.14)	5.01 (4.00 - 7.00)
Albumin (g/L)			
mean (SD)	31.83 (3.50)	28.37 (4.32)	29.61 (4.36)
KPI total score			
median (IQR)	19.00 (5.75 - 20.00)	20.00 (14.00 - 22.00)	20.00 (12.75 - 22.00)
KPI risk rating			
High risk	22 (95.65)	41 (97.62)	63 (96.92)
Low risk	1 (4.35)	1 (2.38)	2 (3.08)

IQR-interquartile range.

Table 15 - College of London Score - Predictors and Outcomes

	No	Yes	Total
Total	197	104	301
Age			
median (IQR)	65.00 (50.00 - 74.00)	69.00 (59.75 - 82.00)	66.00 (53.00 - 76.00)
Sex at birth			
Male	98 (49.75)	55 (52.88)	153 (50.83)
Female	99 (50.25)	49 (47.12)	148 (49.17)
Ethnicity			
White	25 (86.21)	15 (88.24)	40 (86.96)
Not white	4 (13.79)	2 (11.76)	6 (13.04)
Radiological RALE score (0-8)			
0	19 (9.90)	16 (15.69)	35 (11.90)
1	29 (15.10)	9 (8.82)	38 (12.93)
2	93 (48.44)	39 (38.24)	132 (44.90)
3	34 (17.71)	17 (16.67)	51 (17.35)
4	12 (6.25)	9 (8.82)	21 (7.14)
5	0 (0.00)	1 (0.98)	1 (0.34)
6	5 (2.60)	9 (8.82)	14 (4.76)
8	0 (0.00)	2 (1.96)	2 (0.68)
Pulse oximetry (0-100%)			
median (IQR)	95.00 (93.00 - 97.00)	94.00 (89.50 - 96.00)	95.00 (92.00 - 97.00)
C-reactive protein (mg/L)			
median (IQR)	35.50 (5.05 - 96.25)	12.60 (4.20 - 49.50)	21.40 (4.30 - 82.00)
Neutrophil count ($10^9/L$)			
median (IQR)	5199.00 (3726.00 - 7242.00)	5620.50 (3596.75 - 7625.50)	5340.00 (3694.00 - 7428.50)

Creatinine (mg/dL)			
median (IQR)	1.07 (0.80 - 1.30)	1.10 (0.70 - 1.41)	1.09 (0.80 - 1.35)
Albumin (g/L)			
mean (SD)	30.36 (4.18)	28.86 (4.45)	29.61 (4.36)
COPD			
No	187 (94.92)	93 (89.42)	280 (93.02)
Yes	10 (5.08)	11 (10.58)	21 (6.98)
Hypertension			
No	89 (45.18)	39 (37.50)	128 (42.52)
Yes	108 (54.82)	65 (62.50)	173 (57.48)
Diabetes			
No	142 (72.08)	58 (55.77)	200 (66.45)
Yes	55 (27.92)	46 (44.23)	101 (33.55)
College of London total score (COLS)			
mean (SD)	4.00 (1.69)	5.28 (2.03)	4.34 (1.82)
Probability of ICU admission or death by COLS			
median (IQR)	0.28 (0.21 - 0.50)	0.39 (0.28 - 0.67)	0.28 (0.28 - 0.60)

ICU- intensive care unit; COPD- chronic obstructive pulmonary disease; IQR-interquartile range.

Table 16 - Prognostic Index for Clinical Deterioration Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	217	84	301
C-reactive protein (mg/dL)			
median (IQR)	3.76 (0.52 - 9.47)	0.84 (0.38 - 3.06)	2.14 (0.43 - 8.20)
Coexistence of coronary heart disease			
No	195 (90.28)	68 (81.93)	263 (87.96)
Yes	21 (9.72)	15 (18.07)	36 (12.04)
Creatinine (mg/dL)			
median (IQR)	1.08 (0.80 - 1.33)	1.10 (0.70 - 1.40)	1.09 (0.80 - 1.35)
PaO ₂ /FiO ₂ ratio			
median (IQR)	115.00 (75.26 - 181.75)	182.50 (108.16 - 330.00)	134.85 (83.46 - 263.54)
Respiratory rate			
median (IQR)	18.00 (17.00 - 19.00)	18.00 (17.50 - 20.00)	18.00 (17.00 - 20.00)
IPDC total score			
median (IQR)	41.35 (33.17 - 49.24)	31.30 (20.07 - 47.64)	40.60 (30.13 - 48.70)
IPDC risk rating			
Low risk	12 (9.92)	10 (24.39)	22 (13.58)
Moderate risk	37 (30.58)	16 (39.02)	53 (32.72)
High risk	72 (59.50)	15 (36.59)	87 (53.70)
Estimated probability of being free of the outcome within 20 days by IPDC			
median (IQR)	0.24 (0.24 - 0.24)	0.24 (0.24 - 0.67)	0.24 (0.24 - 0.24)

IQR-interquartile range.

Table 17a - Severe COVID-19 Risk Prediction Model Score - Predictors and Composite Outcomes for 14 days - Severe COVID-19.

	No	Yes	Total
Total	169	64	233
Age			
median (IQR)	67.00 (55.00 - 76.00)	68.50 (58.00 - 82.00)	67.00 (56.00 - 79.00)
Sex at birth			
Male	87 (52.41)	26 (43.33)	113 (50.00)
Female	79 (47.59)	34 (56.67)	113 (50.00)
Dyspnea			
No	82 (48.52)	25 (39.68)	107 (46.12)
Yes	87 (51.48)	38 (60.32)	125 (53.88)
Diabetes			
No	111 (65.68)	38 (59.38)	149 (63.95)
Yes	58 (34.32)	26 (40.62)	84 (36.05)
C-reactive protein (mg/dL)			
median (IQR)	1.40 (0.31 - 5.80)	0.77 (0.36 - 2.37)	0.86 (0.33 - 5.18)
AST (U/L)			
median (IQR)	41.00 (30.25 - 57.75)	33.50 (27.00 - 53.75)	40.00 (29.00 - 56.75)
D-dimer (ng/mL)			
median (IQR)	385.50 (0.90 - 1044.75)	614.00 (355.00 - 1199.90)	497.55 (1.17 - 1121.13)
Troponin (I=ng/L ou Hs=ng/mL)			
median (IQR)	3.54 (1.50 - 13.86)	13.51 (3.27 - 28.41)	6.40 (2.06 - 18.68)

IQR-interquartile range.

Table 17b - Severe COVID-19 Risk Prediction Model Score - Predictors and Death for 14 days - Death.

	No	Yes	Total
Total	273	28	301
Age			
median (IQR)	66.00 (52.00 - 75.00)	71.50 (64.75 - 85.00)	66.00 (53.00 - 76.00)
Sex at birth			
Male	134 (50.38)	12 (42.86)	146 (49.66)
Female	132 (49.62)	16 (57.14)	148 (50.34)
Dyspnea			
No	119 (43.91)	1 (3.57)	120 (40.13)
Yes	152 (56.09)	27 (96.43)	179 (59.87)
Diabetes			
No	183 (67.03)	17 (60.71)	200 (66.45)
Yes	90 (32.97)	11 (39.29)	101 (33.55)
C-reactive protein (mg/dL)			
median (IQR)	1.80 (0.41 - 7.75)	7.90 (1.91 - 9.45)	2.14 (0.43 - 8.20)
AST (U/L)			
median (IQR)	36.00 (29.00 - 56.50)	49.00 (32.00 - 56.00)	37.50 (29.00 - 56.25)
D-dimer (ng/mL)			
median (IQR)	3.25 (0.72 - 738.40)	2.35 (0.83 - 501.58)	2.85 (0.78 - 735.20)
Troponin (I=ng/L ou Hs=ng/mL)			
median (IQR)	4.80 (1.50 - 15.72)	26.10 (0.42 - 46.17)	4.82 (1.50 - 17.24)

IQR-interquartile range.

Table 18 - ANDC Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	251	50	301
Age			
median (IQR)	65.00 (51.00 - 74.00)	76.50 (67.25 - 85.75)	66.00 (53.00 - 76.00)
Neutrophil/lymphocyte ratio			
median (IQR)	4.44 (2.78 - 6.92)	5.27 (3.36 - 10.47)	4.66 (2.88 - 7.28)
D-dimer (mg/L)			
median (IQR)	2.45 (0.70 - 661.50)	3.25 (0.98 - 1791.25)	2.85 (0.78 - 735.20)
C-reactive protein (mg/L)			
median (IQR)	18.00 (4.07 - 79.50)	37.10 (7.60 - 82.00)	21.40 (4.30 - 82.00)
ANDC total score			
median (IQR)	116.92 (73.48 - 3414.21)	123.83 (86.54 - 9763.11)	117.40 (76.64 - 3777.25)
ANDC risk rating			
Low risk	31 (13.72)	2 (4.65)	33 (12.27)
Moderate risk	73 (32.30)	17 (39.53)	90 (33.46)
High risk	122 (53.98)	24 (55.81)	146 (54.28)
Probability of death of the ANDC score			
median (IQR)	0.71 (0.10 - 1.00)	0.80 (0.23 - 1.00)	0.72 (0.13 - 1.00)

IQR-interquartile range.

Table 19- 4C Mortality Score - Predictors and Outcomes.

	No	Yes	Total
Total	251	50	301
Age			
median (IQR)	65.00 (51.00 - 74.00)	76.50 (67.25 - 85.75)	66.00 (53.00 - 76.00)
Sex at birth			
Male	123 (49.00)	25 (50.00)	148 (49.17)
Female	128 (51.00)	25 (50.00)	153 (50.83)
Number of comorbidities			
median (IQR)	0.00 (0.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (0.00 - 1.00)
Number of comorbidities			
0	132 (52.59)	8 (16.00)	140 (46.51)
1	79 (31.47)	23 (46.00)	102 (33.89)
2	28 (11.16)	12 (24.00)	40 (13.29)
≥ 3	12 (4.78)	7 (14.00)	19 (6.31)
Respiratory rate			
median (IQR)	18.00 (17.00 - 20.00)	18.50 (18.00 - 20.00)	18.00 (17.00 - 20.00)
Peripheral O2 Saturation			
median (IQR)	95.00 (93.00 - 97.00)	92.00 (88.00 - 95.75)	95.00 (92.00 - 97.00)
Level of consciousness			
median (IQR)	15.00 (15.00 - 15.00)	15.00 (14.00 - 15.00)	15.00 (15.00 - 15.00)
Urea (mmol/L)			
median (IQR)	5.82 (4.40 - 7.65)	11.06 (5.49 - 15.55)	5.99 (4.49 - 8.65)
C-reactive protein (mg/L)			
median (IQR)	18.00 (4.07 - 79.50)	37.10 (7.60 - 82.00)	21.40 (4.30 - 82.00)
Total score of the 4C mortality score			
median (IQR)	6.00 (4.00 - 9.00)	12.00 (8.00 - 13.00)	7.00 (4.00 - 10.00)

Risk of occurrence of the outcome by the 4C mortality score			
median (IQR)	0.10 (0.04 - 0.20)	0.36 (0.16 - 0.48)	0.13 (0.05 - 0.27)
4C risk classification			
Low risk	58 (24.89)	1 (2.04)	59 (20.92)
Moderate risk	108 (46.35)	13 (26.53)	121 (42.91)
High risk	66 (28.33)	28 (57.14)	94 (33.33)
Very high risk	1 (0.43)	7 (14.29)	8 (2.84)

IQR-interquartile range.

5.4 Estudo dos dados ausentes

Ao longo da confecção deste trabalho e aplicação dos instrumentos de predição, nos deparamos com a ocorrência de padrões de dados ausentes. Alguns dos escores validados apresentavam dentre seus preditores elementos, principalmente laboratoriais, que não estão facilmente disponíveis na rotina laboratorial das emergências hospitalares dos hospitais alvo deste estudo, tais como fibrinogênio (CECCONI et al., 2020). Outros analitos, como o IL-6, estão mais disponíveis em laboratórios de pesquisa, universitários ou em alguns laboratórios da rede privada, não tendo sido possível sua coleta nas instituições estudadas (CECCONI et al., 2020).

Diante disso, houve necessidade de imputação de dados para que fosse viável a aplicação de validação dos instrumentos para a população por nós estudada.

6. DISCUSSÃO ADICIONAL

Observamos diferenças na incidência do desfecho estudado entre os pacientes dos dois hospitais participantes deste estudo. Além dos diferentes períodos de coleta,

que configuravam dois momentos diversos da pandemia, atribuímos adicionalmente a essa diferença a outros fatores, como protocolos próprios de cada instituição, com critérios específicos de gravidade e direcionamento dos pacientes para os leitos de terapia intensiva, bem como limitações ou facilidades estruturais específicas de cada instituição, dentre outros.

Analisando a mortalidade padronizada (SMR) das instituições pelo 4C Mortality Score, verificamos que o SMR atribuído ao hospital Niterói D'Or foi de 0,801. Já em relação ao hospital Santa Martha o SMR foi de 1,110 (TAYLOR, 2013). Porém, como o intervalo de confiança (IC) em ambas as instituições engloba o valor "1", não é possível afirmar que a mortalidade por COVID-19, entre as unidades, é diferente do esperado.

De um modo geral, os achados demográficos neste estudo estão de acordo com a literatura internacional da área, em que a maior ocorrência dos desfechos se deu entre indivíduos mais velhos, bem como do sexo masculino (PETRILLI et al., 2020; WANG et al., 2020a, 2020a).

A idade avançada está associada ao aumento da mortalidade (KAEUFFER et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020; WILLIAMSON et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020). Em um relatório do Chinês, as taxas de mortalidade de casos de COVID-19 foram maiores entre aqueles com 70 a 79 anos e 80 anos ou mais, sendo 8 e 15%, respectivamente, em contraste com a taxa de mortalidade da coorte estudada, de 2,3% (WU; MCGOOGAN, 2020). Em outra análise realizada no Reino Unido, o risco de morte observado entre indivíduos com 80 anos ou mais foi 20 vezes maior que entre indivíduos de 50 a 59 anos (WILLIAMSON et al., 2020). Da mesma forma, os homens constituíram um número significativamente mais alto de casos críticos e mortes em diversas coortes ao redor do mundo (KRAGHOLM et al., 2021; PECKHAM et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020).

Ao longo da pandemia, substancial esforço foi empenhado para o desenvolvimento, em tempo recorde, de vacinas que pudessem atuar como medida preventiva à COVID-19 e conferir maior proteção contra a doença. Após o advento das mesmas, o que se observou foi que a vacinação reduziu substancialmente o risco de

doença grave e está associada à diminuição da mortalidade (JARA et al., 2021; KATIKIREDDI et al., 2022; RANZANI et al., 2021b).

Outro elemento relevante a ser discutido tem a ver com a observação em alguns estudos de que, mesmo após o advento e disseminação da vacinação e doses de reforço, o desempenho de modelos de predição de morte relacionada à COVID-19 e outros desfechos, ainda apresenta altos níveis de discriminação ($AUC\ ROC \geq 0,88$) e boa calibração (HIPPISEY-COX et al., 2021). Contudo, mesmo estes instrumentos mantendo desempenho equiparável ao longo do tempo, em que a vacinação e imunização estabelece seu efeito na população, é razoável considerar que a quantidade de falsos positivos estimados poderia aumentar e isso, talvez, justifique possíveis e necessárias atualizações dos mesmos.

Seguindo, a pior performance dos parâmetros respiratórios (dispnéia, aumento da frequência respiratória e uma pior oximetria de pulso) constituíram elementos relevantes para indicar um maior risco de ocorrência dos desfechos estudados. A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é a principal complicação em pacientes com COVID-19 grave e pode se manifestar logo após o início da dispnéia (WANG et al., 2020a). No estudo citado, a SRAG desenvolveu-se em 20% dos pacientes, sendo implementada ventilação mecânica em 12,3% dos mesmos (WANG et al., 2020a). Nos Estados Unidos, em um coorte prospectiva e em outro estudo de casos, 12 a 24% dos pacientes hospitalizados com alteração dos sintomas respiratórios, progrediram para ventilação mecânica (PETRILLI et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020).

Diversos estudos demonstraram a importância de elementos laboratoriais como preditores de progressão da COVID-19 (DEL VALLE et al., 2020; LIAO et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020; WANG et al., 2020a; WILLIAMSON et al., 2020; WU et al., 2020). No que se refere à análise da relação S/F, marcador laboratorial de disfunção respiratória, observamos uma menor mediana entre os indivíduos que não apresentaram desfecho quando comparado àqueles que evoluíram para o desfecho composto.

Sobre essa aparente contradição, é importante ressaltar a ocorrência de grande número de dados ausentes (NA) neste grupo. Como a gasometria arterial é um exame invasivo e doloroso, geralmente coletado somente em contexto de dificuldade e/ou

esforço respiratório, deterioração de parâmetros clínicos respiratórios (taquidispnéia e dessaturação), há grande quantidade de dados ausentes no grupo dos pacientes sem desfecho, o que torna difícil a interpretação deste resultado em relação ao mesmo. O mesmo vale para as variáveis que compõem a gasometria.

A COVID-19 é uma doença cuja fisiopatologia pode implicar em danos diretos ao pulmão (WIERSINGA et al., 2020). Neste estudo, observamos que o acometimento radiográfico em pacientes com COVID-19 é elemento fundamental na predição de gravidade da doença. Uma revisão sistemática de estudos avaliando os achados de TC de tórax em mais de 2.700 pacientes, identificou diversos tipos de padrão de imagem de acometimento pulmonar em pacientes com COVID-19 (BAO et al., 2020).

Em nossa tabela referente aos achados de imagens pelo desfecho composto, há uma aparente relação linear crescente em relação à piora do acometimento pulmonar. Verificamos que um índice radiológico do RALE elevado está associado a um maior risco de ocorrência de desfechos. Contudo, há também algo em torno de 48% de risco tomando o índice “zero” de RALE, o que em nossa análise possa estar associado a presença de outros fatores e preditores que agregam risco ao indivíduo. Do mesmo modo, somente a presença de consolidação pulmonar, no contexto da COVID-19 já indicaria risco comparativo de desfecho da ordem de 65%. E, quanto maior o comprometimento pulmonar observado na tomografia, com 50% ou mais de acometimento, observamos um risco significativamente elevado em relação a imagens com acometimento menor que 50%, em uma relação de risco maior que o dobro.

Embora a tomografia computadorizada tenha tido um papel substancial ao longo da pandemia da COVID-19, vale ressaltar que o seu uso de triagem ou diagnóstico da doença não é recomendado, de acordo com o American College of Radiology (ACR), devendo reservá-la para pacientes hospitalizados (“ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection”, [s.d.]).

Dentre todos os instrumentos aplicados neste estudo, observamos que apenas dois apresentaram desempenho satisfatório em relação à validação, o *College of*

London COVID-19 Severity Score e o *4C Mortality Score*, sendo este o que possui melhor discriminação e calibração. Corroborando nossos achados, em uma metanálise recente com 46 914 pacientes de 18 países, foram identificados e validados 8 modelos prognósticos com diversos preditores de risco, sendo o Knight 4C Mortality Score um dos dois modelos considerados como mais promissores e com melhor desempenho no estudo (JONG et al., 2022).

7. CONCLUSÃO

A validação dos modelos prognósticos incluídos neste estudo revelou desempenho bastante heterogêneo em relação à capacidade de predizer os desfechos estudados (admissão em unidade crítica e morte) em pacientes admitidos na emergência ou internados em unidades não críticas. Portanto, é necessário que haja bastante critério e cautela antes da utilização e aplicação de qualquer instrumento não validado na população de interesse. De todos os instrumentos avaliados, o College of London COVID-19 severity score e o 4C mortality score apresentaram melhor desempenho de discriminação e calibração. Ainda, neste estudo observamos que seria conveniente estimar novos limites de classificação de risco. Para este fim, uma calculadora disponível na internet (<https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>) fornece a estimativa de risco e a classificação do grupo de risco pelo escore de mortalidade 4C para a população brasileira.

8. BIBLIOGRAFIA

ABDULLAH, F. et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 116, p. 38–42, 1 mar. 2022.

ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Disponível em: <<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>>. Acesso em: 3 set. 2022.

Al, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E32–E40, ago. 2020.

AL YOUHA, S. et al. Validation of the Kuwait Progression Indicator Score for predicting progression of severity in COVID19. **medRxiv**, 2020a.

AL YOUHA, S. et al. Validation of the Kuwait Progression Indicator Score for predicting progression of severity in COVID19. **medRxiv**, 2020b.

BAO, C. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American College of Radiology: JACR**, v. 17, n. 6, p. 701–709, jun. 2020.

BARTOLETTI, M. et al. Predictors of Severe Respiratory Failure in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: Development and Validation of a Prediction Model (PREDI-CO Study). 2020.

BERNHEIM, A. et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. **Radiology**, v. 295, n. 3, p. 200463, 1 jun. 2020.

BRASIL, A. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 07/2020 ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES POR**

SARS-CoV-2 (COVID-19) DENTRO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE. (COMPLEMENTAR À NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020) . , 2020a.

BRASIL, M. DA S. **Orientações para manejo de pacientes com COVID-19.** , 2020b.

BRASIL, M. DA S. **Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019.** , 2020c.

CECCONI, M. et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 5, p. 1548, 2020.

CHOW, D. S. et al. Development and External Validation of a Prognostic Tool for COVID-19 Critical Disease. **medRxiv**, 2020.

COLLINS, G. S.; OGUNDIMU, E. O.; ALTMAN, D. G. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. **Statistics in Medicine**, v. 35, n. 2, p. 214–226, 2016.

COLLINS, G. S.; WILKINSON, J. Statistical issues in the development of COVID-19 prediction models. **Journal of Medical Virology**, v. n/a, n. n/a, [s.d.].

CRODA, J. et al. COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200167, 2020.

DE SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856–865, ago. 2020.

DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine**, v. 26, n. 10, p. 1636–1643, out. 2020.

DHAMA, K. et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. e00028-20, /cmr/33/4/CMR.00028-20.atom, 24 jun. 2020.

ESAKANDARI, H. et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. **Biological Procedures Online**, v. 22, n. 1, p. 19, dez. 2020.

GALLO MARIN, B. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 1, p. e2146, 2021.

GALLOWAY, J. B. et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 282–288, 1 ago. 2020a.

GALLOWAY, J. B. et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 282–288, 1 ago. 2020b.

GUO, L. et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 3 dez. 2019.

HACHIM, M. Y. et al. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Intensive Care Admission Prediction Model. 2020.

HAIMOVICH, A. et al. Development and validation of the quick COVID-19 severity index (qCSI): a prognostic tool for early clinical decompensation. **Annals of Emergency Medicine**, 21 jul. 2020.

HARRISON, S. L. et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 9, p. e1003321, 10 set. 2020.

HIPPISLEY-COX, J. et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. **BMJ**, v. 374, p. n2244, 17 set. 2021.

HUANG, G.; KOVALIC, A. J.; GRABER, C. J. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 8, p. 1839–1841, ago. 2020.

HUANG, J. et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. **Journal of Medical Virology**, v. n/a, n. n/a, 2020.

IULIANO, A. D. et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, n. 4, p. 146–152, 28 jan. 2022.

JAMAL, M. H. et al. **Predicting Disease Progression in COVID19: A Score Based On Lab Tests At Time Of Diagnosis**. [s.l.] Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 9 maio 2020. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.05.20088906>>. Acesso em: 5 ago. 2020.

JARA, A. et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 10, p. 875–884, 2 set. 2021.

JI, D. et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

JONG, V. M. T. DE et al. Clinical prediction models for mortality in patients with covid-19: external validation and individual participant data meta-analysis. **BMJ**, v. 378, p. e069881, 12 jul. 2022.

KAEUFFER, C. et al. Risk Factors Associated with Severe COVID-19 in Eastern France: Analysis of 1045 Cases. 2020.

KATIKIREDDI, S. V. et al. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. **The Lancet**, v. 399, n. 10319, p. 25–35, 1 jan. 2022.

KHALIL, K. et al. Clinical characteristics and 28-day mortality of medical patients admitted with COVID-19 to a central London teaching hospital. **Journal of Infection**, p. S0163445320304084, jun. 2020.

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**, v. 370, 9 set. 2020.

KRAGHOLM, K. et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 73, n. 11, p. e4025–e4030, 6 dez. 2021.

LANDSHEER, J. A. Interval of Uncertainty: An Alternative Approach for the Determination of Decision Thresholds, with an Illustrative Application for the Prediction

of Prostate Cancer. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0166007, 9 nov. 2016.

LAURING, A. S. et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. **BMJ**, v. 376, p. e069761, 9 mar. 2022.

LIANG, W. et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. **JAMA Internal Medicine**, 12 maio 2020.

LIAO, D. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet. Haematology**, v. 7, n. 9, p. e671–e678, set. 2020.

LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104370, jun. 2020.

MARCOLINO, M. S. 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**, v. 107, p. 300–310, 1 jun. 2021a.

MARCOLINO, M. S. 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, set. 2021b.

MEJIA-VILET, J. M. et al. A Risk Score to Predict Admission to Intensive Care Unit in Patients With COVID-19: The ABC-GOALS Score. **medRxiv**, p. 2020.05.12.20099416, 30 maio 2020.

NATTINO, G.; FINAZZI, S.; BERTOLINI, G. A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. **Statistics in medicine**, v. 33, n. 14, p. 2390–2407, 2014.

PECKHAM, H. et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 6317, 9 dez. 2020.

PETRILLI, C. M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1966, 22 maio 2020.

PULLIAM, J. R. C. et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. **Science**, v. 376, n. 6593, p. eabn4947, 15 mar. 2022.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021a.

RANZANI, O. T. et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 374, p. n2015, 20 ago. 2021b.

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 maio 2020.

STEYERBERG, E. W. **Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating**. Second edition ed. Cham, Switzerland: Springer, 2019.

SUN, L. et al. Combination of four clinical indicators predicts the severe/critical symptom of patients infected COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 128, p. 104431, jul. 2020.

TAYLOR, P. Standardized mortality ratios. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1882–1890, 1 dez. 2013.

VERGOUWE, Y. et al. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 58, n. 5, p. 475–483, 1 maio 2005.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020a.

WANG, L. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. **The Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 639–645, jun. 2020b.

WENG, Z. et al. ANDC: an early warning score to predict mortality risk for patients with Coronavirus Disease 2019. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 328, 31 2020.

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 5 ago. 2020.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, 10 jul. 2020.

WILLIAMSON, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 430–436, ago. 2020.

WONG, H. Y. F. et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E72–E78, 27 mar. 2020.

WOO, S. H. et al. Development and Validation of a Web-Based Severe COVID-19 Risk Prediction Model. **medRxiv**, 2020.

WOOLF, S. H. et al. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. **JAMA**, 2 abr. 2021.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 1 jul. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. 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**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 7 abr. 2020.

WYNANTS, L. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. **BMJ**, p. m1328, 7 abr. 2020.

YADAW, A. S. et al. Clinical predictors of COVID-19 mortality. **medRxiv**, 2020.

YANOVER, C. et al. What factors increase the risk of complications in SARS-CoV-2 positive patients? A cohort study in a nationwide Israeli health organization. **medRxiv**, 2020.

YEK, C. et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 71, n. 1, p. 19–25, 7 jan. 2022.

ZENG, L. et al. **Risk assessment of progression to severe conditions for patients with COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study.** [s.l.] Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 30 mar. 2020. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.25.20043166>>. Acesso em: 27 jul. 2020.

ZHOU, B. et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. **Nature**, v. 592, n. 7852, p. 122–127, abr. 2021.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 28 mar. 2020.

9. APÊNDICE

Apêndice A - Comparative characteristics of progression scores for COVID-19.

Score	Location	Study design	Participants	Period	Predictors	Outcomes	Author
COVID-GRAM	China	Retrospective	575 hospitals	20fev-17mar 2020	1- chest X-ray abnormality; 2- age; 3- hemoptysis; 4- dyspnea; 5- lowering or unconsciousness (Glasgow coma scale < 8); 6- number of comorbidities (includes COPD, hypertension, diabetes, coronary heart disease, chronic kidney disease, cancer, cerebrovascular disease, hepatitis B, and immunodeficiency); 7-history of cancer; 8- neutrophil/lymphocyte ratio; 9- lactic dehydrogenase (LDH); and 10- direct bilirubin	1-admission to the intensive care unit; 2-invasive ventilation; or 3-death	(LIANG et al., 2020)
MuLBSTA	China	Retrospective	528 patients	2015-2019	1- multilobar infiltrates; 2- lymphopenia; 3- bacterial co-infection (presence of bacterial co-infection with viral pneumonia, with isolation by culture, manifested by clinical and outcome worsening, as well as causing an increase in hospitalization time and cost of hospital care); 4- history of smoking; 5- systemic arterial hypertension; and 6- age	1-90-day mortality from viral pneumonia	(GUO et al., 2019)
CALL	China	Retrospective	208 patients	20jan-22fev 2020	1- presence of comorbidities; 2- advanced age (over 60 years old); 3- lymphopenia ($1.0 \times 10^9/L$ or less); 4- elevation of LDH (250-500 U/L)	1-disease progression (respiratory rate equal to or greater than 30 breaths per minute (bpm); resting saturation equal to or less than 93%; partial oxygen pressure [PaO ₂] / oxygen concentration [FiO ₂])	(JI et al., 2020)

						ratio equal to or less than 300mmHg; need for mechanical ventilation; or worsening tomographic findings of pulmonary involvement during hospitalization); 2-days for progression; 3- mortality; 4- tall; and 5- length of stay	
KPI	Kuwait	Prospective	752 patients	Fev-Abr 2020	1- age; 2- CRP; 3- procalcitonin; 4- percentage of lymphocytes; 5- percentage of monocytes; and 6- albumin	1-admission to the intensive care unit; 2-death	(AL YOUHA et al., 2020a)
ABC metas	Mexico	Prospective	569 patients	16mar-21mai 2020	1- sex; 2- obesity (BMI greater than or equal to 30Kg/m2); 3- the Charlson comorbidity index; 4- referred dyspnea; 5- systolic blood pressure obtained at triage or emergency assessment); 6- respiratory rate; 7- serum albumin (< 3.5g/dL); 8- glucose; 9- LDH; and 10- saturation rate (S) by fraction inspired (F) of oxygen < 300 (S/F ratio); 11- Chest tomography with more than 50% of pulmonary involvement	1-admission to intensive care unit	(MEJIA-VILET et al., 2020)
qCSI	USA	Retrospective	1792 patients	1ºmar-27abr 2020	1- respiratory rate (bpm); 2- pulse oximetry; and 3- oxygen flow rate (L/min)	1-oxygen requirement greater than 10 L/min by low-flow device; 2-need for a high flow device; 3-need for non-invasive ventilation or invasive ventilation; or 4-death	(HAIMOVICH et al., 2020)
Cols	England	Observational	1157 patients	1ºmar-17abr 2020	1- advanced age (over 40 years old); 2- non-white ethnicity; 3- male; 4- comorbidities; 5- respiratory rate; 6- oxygenation; 7- severity of radiological involvement > 3 (assessed using the RALE score); 8- increase in neutrophils (> 8.0 x10 ⁹ /L); 9- elevation of CRP (> 40 mg/L); 10- albumin reduction (<34 gm/L); and 11- serum creatinine (> 100 µmol/L)	1-transfer to critical care unit; 2-death evaluated within 28 days of hospital admission	(GALLOWAY et al., 2020a)

IPDC	Italy	Retrospective	239 patients	22feb-22mar 2020	1- Age (> 65 years old); 2- increased respiratory rate (> 20 bpm); 3- abnormal arterial blood gas parameters (PaO ₂ < 60 mmHg and PaCO ₂ > 45 mmHg); 4- imaging findings (normal/no specific signs vs. ground-glass opacity x consolidation); 5- coexistence of reported coronary heart disease; 6- leukocytosis (> 10 x 10 ⁹ /L); 7- lymphopenia (< 1 x 10 ⁹ /L); 8- elevation of procalcitonin (greater than or equal to 0.5 ng/mL); 9- elevation of interleukin-6 (> 100 pg/mL); 10- elevation of serum ferritin (> 336.2 ng/mL); 11- CRP elevation (greater than or equal to 5 mg/dL); 12- AST elevation (greater than or equal to 50 U/L); 13- elevation of LDH (greater than or equal to 250 U/L); 14- elevation of creatinine (greater than or equal to 1.10 mg/dL); 15- elevation of fibrinogen (greater than or equal to 400 mg/dL); 16- elevation of troponin-I (greater than or equal to 20 ng/L); and 17- D-dimer elevation (greater than or equal to 0.35 µg/L)	1-transfer to critical care unit; 2-death	(CECCONI et al., 2020)
MPR	USA	Retrospective	415 patients	1 ^o mar-30abr 2020	1- age; 2- sex; 3- diabetes; 4- dyspnea; 5- PCR; 6-AST; 7-D-dimer; and 8- troponin	1-progression to severe COVID-19 in 14 days; 2-death	(WOO et al., 2020)
4C score	UK	Prospective	35.000 patients	6feb-20mai 2020	1- age; 2- sex; 3- number of comorbidities; 4- respiratory rate; 5- peripheral oxygen saturation; 6- level of consciousness; 7- urea level; and 8- CRP	1- in-hospital mortality	(KNIGHT et al., 2020)
ANDC score	China	Retrospective	301 patients	1 ^o jan-15feb 2020	1-age(A); 2- neutrophil per lymphocyte ratio (N); 3-D-dimer(D); and 4- C-reactive protein (C)	1- death from COVID-19	(WENG et al., 2020)

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score; MuLBSTA score- Multilobular infiltration, hypo-Lymphocytosis, Bacterial coinfection, Smoking history, hyper-Tension and Age; CALL score- Comorbidity, Age, Lymphocyte and LDH; ABC-GOALS score; qCSI- Quick COVID-19 severity index; KPI score- Kwait Progression Indicator; COLS- College of London COVID-19 severity score; IPDC- Prognostic Index for Clinical Deterioration; MPR- Severity COVID-19 Risk Prediction Model; ANDC score; 4C Mortality score.