

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP

ESCORES PROGNÓSTICOS SOFA E SAPS 3 EM PACIENTES INTERNADOS  
COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA REFERÊNCIA NO  
NORDESTE DO BRASIL.

Projeto de pesquisa objetivando o Programa  
Institucional de Bolsa de Iniciação  
Científica em Medicina junto ao CNPq –  
IMIP.

Aluno: Filipe Santiago Guimarães Freire.

Colaboradores: Fernanda Dantas Soares Quintas Freire;

Luana Carla Carvalho Falcão.

Orientador: Profa. Dra. Veronica Soares Monteiro.

RECIFE

2020

## **RESUMO**

**OBJETIVO:** Avaliar a capacidade de predição dos escores prognósticos SAPS e SOFA em pacientes internados nas UTIs – SARS-CoV-2 no Hospital Pedro II – IMIP.

**MÉTODOS:** Estudo descritivo, analítico, do tipo coorte retrospectiva a ser realizado nas UTIs de adulto do IMIP (COVID1 a 5). Os dados serão coletados em prontuário médico e na plataforma de gestão de leitos da Secretaria Estadual de Saúde.

**RESULTADOS:** Incluídos 158 pacientes entre abril e outubro de 2020. A idade média foi 58,5 anos, sem predomínio entre os sexos. As principais comorbidades foram HAS (44,9%), DM (36,3%) e DRC (18,2%). O valor do SAPS3 médio foi 60,33, com ponto de corte de maior fidedignidade calculado pela curva ROC  $\geq 56,5$  (sensibilidade de 70,8% e especificidade de 70,9%) A taxa de óbito global foi de 58,2% e a mortalidade padronizada foi de 0,928. O SOFA dentro de 24 e 72 horas teve valores médios de 6,26 e 7,26 respectivamente. Houve correlação significativa para os escores SAPS3, SOFA de 24h, SOFA de 72 e a variação de SOFA de 24 para 72 horas com a mortalidade encontrada na amostra. Quando comparado a dados coletados em outra UTI não COVID da mesma instituição, o SOFA não teve diferença significativa com a amostra do estudo, embora a mortalidade nos pacientes COVID seja bem superior.

**CONCLUSÃO:** O SAPS3 demonstrou valor preditivo positivo adequado para mortalidade dos pacientes COVID. Maiores valores de SOFA foram encontrados na população que evoluiu para o óbito, porém este escore não prediz mortalidade quando comparado a dados de UTI não COVID.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; SAPS 3; SOFA;

## **I. INTRODUÇÃO**

Os sintomas da COVID -19 apresentam graus de complexidade variável <sup>1,2,3,4</sup> e a necessidade de admissão em UTI é uma realidade entre os pacientes com COVID -19 em estado grave. Diversos escores de prognóstico e de lesão de órgão foram criados para guiar os médicos assistentes no cuidado do paciente em estado grave pelas mais variadas etiologias. Dentre os mais usados estão o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) <sup>5</sup> e o Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS), que avalia além do grau de comprometimento atual do paciente , o seu estado de saúde prévio, indicador de condição pré-morbida.<sup>6,7,8</sup> Assim como o SOFA, o SAPS é utilizado como escore prognóstico em pacientes com pneumonias virais, como a causada pela H1N1 onde se encontra concordância entre maior valor do escore com piores desfechos prognósticos nesses pacientes.<sup>8</sup> Muitas críticas surgiram a respeito do real valor destes escores na população com COVID 19, onde a mortalidade é extremamente elevada e, em alguns centros, discordantes da mortalidade predita pelos escores de mortalidade mundialmente padronizados. Entender o real valor destes escores prognósticos em nossa população é fundamental para traçar metas de qualidade em unidade de terapia intensiva e predizer o real prognóstico desta população específica.

## **II. MÉTODOS**

Entre abril e outubro de 2020 foi realizado um estudo descritivo do tipo coorte retrospectiva nas UTIs COVID de adulto de um hospital filantrópico do Recife, o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP ). Foram utilizados também, banco de dados (planilhas e relatórios) de outras UTIs (não COVID) dos anos de 2018 e 2019 para análise comparativa dos escores prognósticos e mortalidade.

Para as análises estatísticas, inicialmente foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade dos escores médios SOFA e SAPS3. A normalidade não foi rejeitada, dessa forma foi utilizado o teste paramétrico t-Student para a comparação dos escores médios em relação a mortalidade. O nível de significância assumido foi de 5%. Para encontrar Ponto de Corte do SAPS3 foi utilizada a metodologia de Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve. As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS – Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0 (IBM, Armonk, NY).

A pesquisa atende à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e recebeu autorização do comitê de ética em pesquisa do IMIP, com número de parecer 33706620.4.0000.5201

### III. RESULTADOS

A amostra constituiu-se de 158 pacientes diagnosticados com COVID-19 dentre os pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI- SARS-CoV-2) do IMIP entre abril e outubro de 2020. Setenta e nove pacientes (50%) eram do sexo masculino, com idade média de 58,5 (DP=15,9) variando entre 20 e 92 anos. A média de dias de permanência em UTI foi 12,8 e variou de 1 a 80 dias. Foram identificados 11 pacientes gestantes ou puérperas, constituindo 8,5% da amostra. Apenas 16 pacientes (10%) foram transferidos para outra unidade de terapia intensiva, enquanto 50 (31%) desses tiveram alta e 92 (58,2%) foram a óbito (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil amostral dos pacientes analisados com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 do IMIP.

| Variáveis                    | N = 158     |
|------------------------------|-------------|
| Sexo Masculino               | 79 (50,0%)  |
| Idade (anos)                 |             |
| Média (DP)                   | 58,5 (15,9) |
| Mínimo - Máximo              | 20 - 92     |
| Tempo Permanência UTI (dias) |             |
| Média (DP)                   | 12,8 (11,9) |
| Mínimo - Máximo              | 1 - 80      |
| Gestante Puérpera (n = 129)  | 11 (8,5%)   |
| Desfecho                     |             |
| Alta                         | 50 (31,6%)  |
| Transferência                | 16 (10,1%)  |
| Óbito                        | 92 (58,2%)  |

Entre as comorbidades, destacamos hipertensão arterial sistêmica (N=71; 44,9%), diabetes miellitus (N=48; 36,3%), lesão renal crônica (N=24; 18,2%) e insuficiência cardíaca (N=18; 13,6%) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição de frequência das comorbidades estudadas nos pacientes analisados com COVID -19 internados nas UTIs – SARS -CoV -2 do IMIP.

| <b>Frequência</b>            | <b>N = 158 (100%)</b> |
|------------------------------|-----------------------|
| HAS                          | 71 (44,9%)            |
| DM                           | 48 (36,3%)            |
| Lesão renal crônica          | 24 (18,2%)            |
| Insuficiência cardíaca       | 18 (13,6%)            |
| Obesidade                    | 17 (12,9%)            |
| Tabagismo                    | 17 (12,9%)            |
| DAC                          | 14 (10,6%)            |
| Acidente vascular encefálico | 9 (6,9%)              |
| DPOC                         | 8 (6%)                |

*HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes miellitus; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.*

Ao analisar aos valores do biomarcador inflamatório PCR, foi evidenciado associação entre mortalidade e maiores valores de PCR (p -valor=0,001). Identificado que 75,5% dos pacientes que obtiveram valores de PCR acima de 160mg/dL faleceram. No grupo de pacientes com valor de PCR menor ou igual a 160mg/dL, a mortalidade foi 57,7%. (Tabela 3).

Tabela 3. Comparativo de frequência de óbito relacionado à valores de PCR em 24 horas maiores ou menores e iguais à 160 mg/L.

|               | PCR ≤ 160 | PCR > 160 | Total |
|---------------|-----------|-----------|-------|
| Sobreviventes | 57,7%     | 42,3%     | 44,2% |
| N=            | 41        | 30        | 53    |
| Óbito         | 24,5%     | 75,5%     | 55,8% |
| N=            | 12        | 37        | 67    |

*P-valor = 0,001*

Mesmo em pacientes que não tiveram PCR elevada na admissão, o seu valor máximo durante a internação foi relevante. Evidenciamos associação positiva com maior mortalidade para aqueles pacientes com grandes incrementos no valor da PCR ao longo da internação (p - valor = 0,002) (Tabela 4 ). Valores de PCR iguais ou abaixo de 160mg/dL se associaram com pontuação média mais baixa de SAPS3, de SOFA de 24 e 72h. (p - valor < 0,0 5) (Tabela 5).

Tabela 4. Associação da frequência de óbito relacionada a valores máximos de PCR em internamento.

|               | PCR ≤ 160 | PCR > 160 | Total |
|---------------|-----------|-----------|-------|
| Sobreviventes | 57,7%     | 30,8%     | 41,8% |
| N=            | 32        | 24        | 56    |
| Óbito         | 42,9%     | 69,2%     | 58,2% |
| N=            | 24        | 54        | 78    |

*P-valor = 0,002*

Tabela 5. Comparação dos Escores SOFA e SAPS3 com a PCR24h

|             | PCR24 | N  | Média | Desvio padrão | p-valor |
|-------------|-------|----|-------|---------------|---------|
| SAPS3 Médio | ≤ 160 | 57 | 55,82 | 16,57         | 0,002*  |
|             | > 160 | 38 | 66,68 | 16,66         |         |
| SOFA 24h    | ≤ 160 | 58 | 5,18  | 3,25          | 0,005*  |
|             | > 160 | 39 | 7,35  | 4,13          |         |
| SOFA 72h    | ≤ 160 | 50 | 5,88  | 4,01          | 0,002*  |
|             | > 160 | 35 | 8,80  | 4,14          |         |

\* *estatisticamente significativa (p < 0,05)*

O valor médio do SPAS3 obtido foi 60,33, com mediana de 58 (desvio padrão de 17,01), com valor mínimo de 27 e valor máximo de 96. Para o SOFA de 24h de admissão, foi observado o valor médio de 6,26 (desvio padrão de 3,89). Quanto ao valor após 72h de admissão, o valor médio foi de 7,26 (desvio padrão de 4,36). A maior

variação negativa foi -4 e a maior variação positiva foi 8 do SOFA de 24 para 72h, o que designamos de delta SOFA (Tabela 6).

Tabela 6. Estatísticas descritivas dos Escores SAPS 3 e SOFA dos pacientes analisados com COVID -19 internados nas UTIs – SARS -CoV -2 do IMIP

|               | N   | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|---------------|-----|-------|---------|---------------|--------|--------|
| SAPS3         | 113 | 60,33 | 59,00   | 17,01         | 27,00  | 96,00  |
| SOFA 24h      | 108 | 6,26  | 5,00    | 3,89          | 0,00   | 20,00  |
| SOFA 72h      | 96  | 7,26  | 7,00    | 4,36          | 0      | 17     |
| $\Delta$ SOFA | 88  | 1,33  | 0,25    | 2,53          | -4,0   | 8,0    |

$$\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA } 72h - \text{SOFA } 24h$$

Comparamos os escores SOFA de nossa instituição entre 2018 e 2019 com a amostra atual de pacientes diagnosticados com COVID em 2020. Observam-se valores maiores do escore tanto em 2018 quanto em 2019, porém sem significância estatística em relação aos dados de 2020. (Tabela 7). Segundo banco de dados institucional, a mortalidade foi de 42% e 36% nos anos de 2018 e 2019 respectivamente, significativamente menores em relação aos dados de 2020.

Tabela 7. Comparação dos Escores SOFA no IMIP em 2018, 2019 e em UTIs COVID.

| LOCAL    | N             | Média | Desvio padrão | p-valor |       |
|----------|---------------|-------|---------------|---------|-------|
| SOFA 24h | COVID-19 IMIP | 107   | 6,32          | 3,86    |       |
|          | IMIP – 2018   | 402   | 6,90          | 4,30    | 0,206 |
|          | IMIP - 2019   | 297   | 6,81          | 4,04    | 0,270 |
| SOFA 72h | COVID-19 IMIP | 95    | 7,34          | 4,32    |       |
|          | IMIP – 2018   | 309   | 7,42          | 4,90    | 0,885 |
|          | IMIP - 2019   | 227   | 7,78          | 4,62    | 0,429 |

Para todos os escores de risco calculados na população do estudo, foi evidenciado associação com a mortalidade encontrada (Tabela 8).

Tabela 8. Valor médio dos Escores SOFA e SAPS 3 em sobreviventes e não sobreviventes

|               | Valor médio do escore nos sobreviventes | Valor médio do escore nos não sobreviventes | p - valor |
|---------------|---|---|-----------|
| SAPS3         | 52,65                                   | 66,0  | 0,001     |
| SOFA 24h      | 4,27                                    | 7,92  | 0,001     |
| SOFA 72h      | 5,10                                    | 8,87  | 0,001     |
| $\Delta$ SOFA | 0,59                                    | 1,89  | 0,0016    |

Houve associação positiva entre os escores SAPS e mortalidade (Figura 1) e SOFA de 24h e 72h (Figura 2) com um valor de p estatisticamente significante ( $p = 0,001$ ).

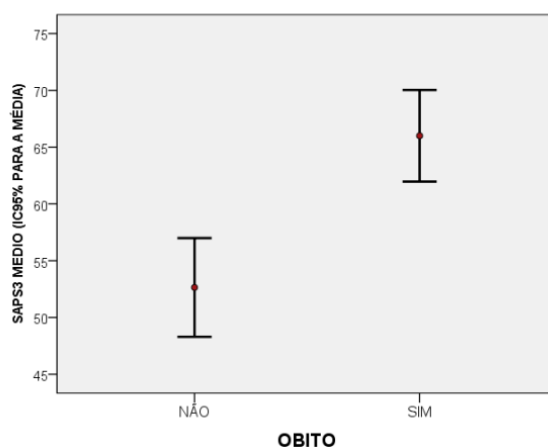


Figura 1. Média e Intervalo de Confiança de 95% para o Escore SPAS3 médio segundo óbito

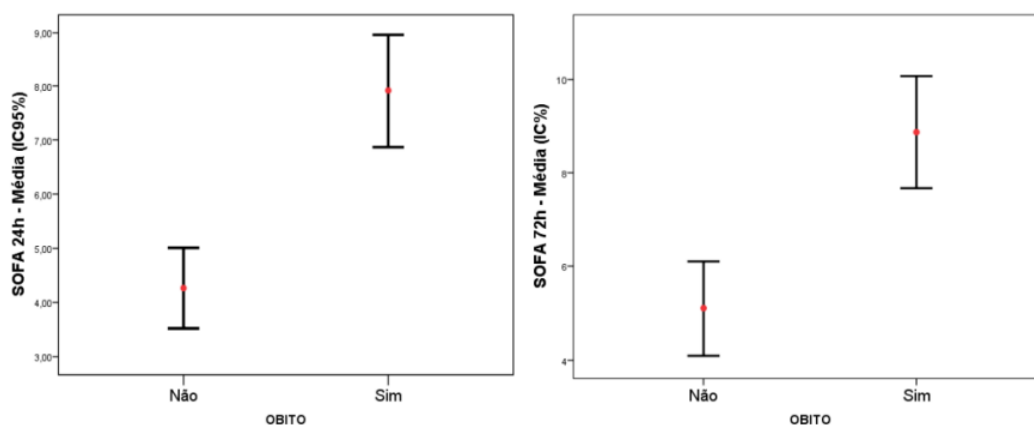


Figura 2. Média e Intervalo de Confiança de 95% para os Escores SOFA médio de 24 e 72h segundo óbito.



Também foi observado que o  $\Delta$  SOFA com maior variação positiva tem associação com maiores taxas de mortalidade (pvalor=0,016) (Figura 3).

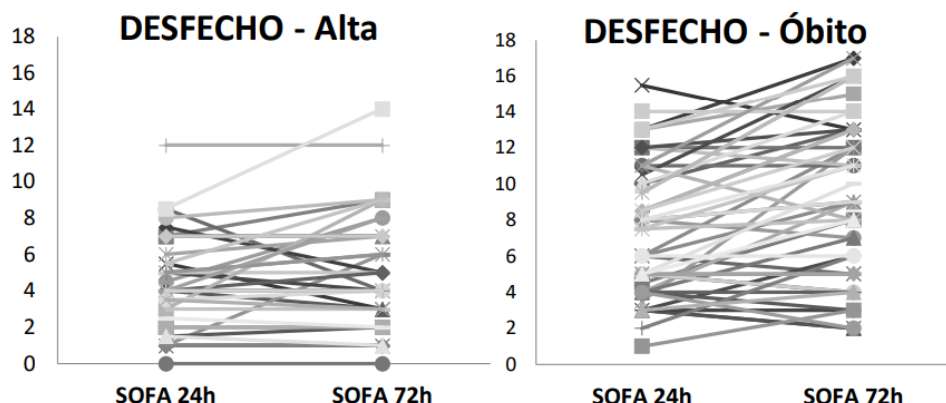


Figura 3. Variação dos valores médios do Escore SOFA de 24h e 72h (delta SOFA) segundo óbito.

A mortalidade padronizada da população estudada foi de 0,928 o que mostra uma associação coerente com o risco de morte calculado pelo SPAS3 e a mortalidade realmente encontrada. Avaliamos a área sob curva ROC para definir qual o ponto de corte adequado de valor preditivo positivo de mortalidade. O ponto que melhor estratifica os pacientes em relação a mortalidade é o valor de SAPS3  $\geq$  56,5, com sensibilidade de 70,8% e especificidade de 70,9 (Figura 4).

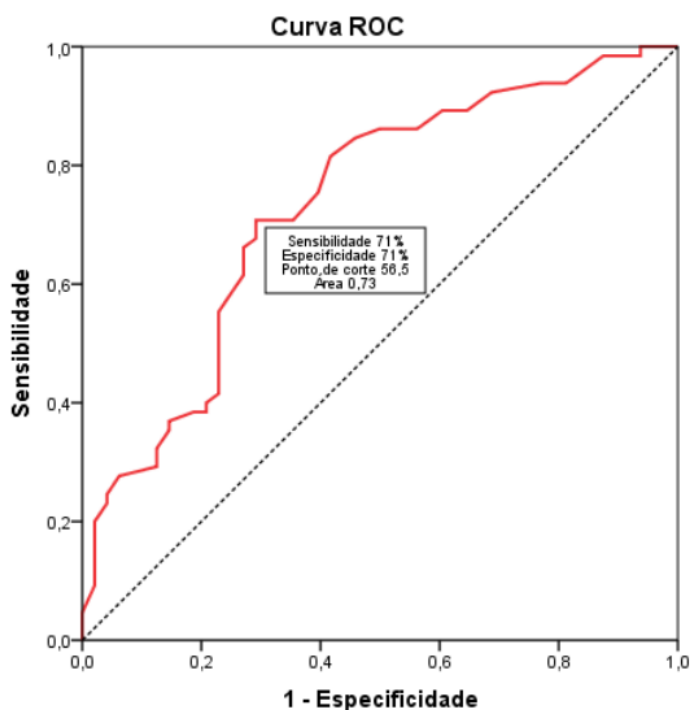


Figura 4 . Curva ROC para escore SAPS3 médio segundo óbito.

## IV. DISCUSSÃO

A validação de métodos preditivos de mortalidade se tornou um dos fatores de maior importância no meio científico, dito que existe dificuldade no estabelecimento de padrões de apresentação e evolução patologias novas e graves como especialmente a COVID19. O presente estudo foi realizado em cinco UTIs exclusivamente COVID do maior hospital vinculado ao sistema público do Norte e Nordeste do Brasil, durante a primeira onda casos da doença no país e pico de casos no estado.

O perfil epidemiológico foi principalmente de homens, foi semelhante a coortes internacionais e também brasileiras.<sup>9-10</sup> A média de permanência em nossas UTIs foi de 12,8 dias, em consonância com base de dados da associação de medicina intensiva brasileira, que demonstra média de permanência nacional de 13,1 dias para pacientes diagnosticados com COVID-19.<sup>11</sup> A taxa de mortalidade foi de 58,2%, consideravelmente acima do observado em estudos europeus 26,22% ,<sup>8,12</sup> mas semelhantes à estudos chineses e norte -americanos.<sup>13,14</sup> Essa discordância de mortalidade com a observada na literatura europeia pode ser explicada pela possível diferença de gravidade que os pacientes foram admitidos em nossas UTIs, aos diferentes níveis de acesso à saúde, além da diferente oferta e demanda de pacientes por tecnologia em serviços de saúde observado entre esses locais . Essas comparações também são limitadas por diferentes práticas de admissão em UTI e duração do acompanhamento entre os estudos.

O marcador inflamatório proteína c-reativa é sabidamente uma importante variável independente relacionada com gravidade e mortalidade em diversas condições.<sup>15,16</sup> O maior valor deste marcador associado a infecções bacterianas já é bem estabelecido.<sup>17,18,19</sup> Essa associação também vem se mostrando positiva na COVID -19, refletindo maior exacerbação inflamatória e conseqüentemente, maior gravidade dos pacientes com esta patologia<sup>20,21</sup> . No presente estudo, mais de 40% dos pacientes apresentavam valores de PCR > 160mg/dl (maior ponto de corte detectável em nosso laboratório) e permaneceram com este valor até 48 horas da admissão. Estes valores aumentados de forma significativa se relacionaram ao maior risco de morte calculado pelos escores e também com maior taxa de mortalidade encontrado em nossa instituição. Este fato evidencia a extrema importância do marcador não apenas para seguimento, mas também para estabelecer prognóstico na população com COVID19 . Também houve associação entre valores de PCR e escores prognósticos, o que pode ser

útil para, de forma conjunta, predizer o prognóstico de forma mais apurada para a população com COVID19.

É reconhecido que a última versão (SAPS3) superestima a predição de mortalidade na população não COVID <sup>22</sup>. Quando observamos uma coorte brasileira que comparava pacientes com COVID -19 vs. pacientes sem COVID -19, o valor médio SAPS 3 obtido para os não-COVID foi 55,63, enquanto que para pacientes com COVID-19, o valor observado foi 49,65.<sup>23</sup> Este resultado faz-nos questionar se este escore seria de fato útil para predizer mortalidade em nosso meio. Em estudos multicêntricos europeus e estadunidenses, para população não-COVID internados em UTI, foi observado que os valores mais relacionados com a morte foram acima de 72 e 74,6; <sup>24</sup> enquanto em uma grande coorte brasileira, o valor relacionado com a morte foi acima de 57. <sup>25</sup>

As porcentagens previstas de mortalidade do presente estudo se encontram com valores fidedignos para SAPS 3 sendo a mortalidade padronizada de 0,928. Chamamos atenção para o perfil mórbido de nossa população, o que trouxe maiores valores de SAPS3 independente da patologia aguda. Através da análise da curva ROC, identificamos  $SAPS3 \geq 56,5$  como valor mais fidedigno para estratificar mortalidade nesta população. A mortalidade em nosso centro tem correlação com maior pontuação em escore SAPS, validando o método para pacientes com COVID-19. Dados demonstram importância da avaliação regional e introdução da variável COVID-19 para uso do escore SAPS nesses pacientes, já que se observa grande diferença e variabilidade de pontuações.

O escore SOFA é um bom preditor de mortalidade quando realizado em até 24 horas da admissão e a partir disso, de 48 em 48 horas. <sup>26,27</sup> Existe associação entre valor SOFA maior que 5 em 24 horas de admissão e mortalidade.<sup>28</sup> Apesar disso, a avaliação seriada do escore tem melhor capacidade preditiva em relação a valores isolados.

Dois grandes estudos chineses realizados em pacientes com COVID-19, avaliaram o SOFA de 24 horas após admissão, demonstrando valor médio de 2,62 e 2 respectivamente.<sup>29</sup> Em estudo brasileiro, o valor médio do SOFA para pacientes com COVID-19 foi de 3,78 <sup>30</sup>. O mesmo estudo demonstra acréscimo de quase um ponto na média SOFA para pacientes não-COVID. Devemos considerar que o escore foi projetado para avaliar 6 parâmetros e apenas 3 desses são diretamente relacionados com a morbimortalidade por COVID -19 (renal, hepático e respiratório), explicando a possível tendência mais baixa de média do escore nesses pacientes. Os pacientes do presente estudo apresentaram SOFA relativamente elevado, mais próximo a valores de

pacientes não-COVID. Evidenciamos que, em nosso meio, a maior lesão de órgãos já foi observada na admissão dos pacientes que faleceram, com valores semelhantes à UTIs não-COVID. Apesar disso, a porcentagem de mortalidade dos pacientes com COVID em nosso estudo foi de 58,2%, significativamente maior que nos anos anteriores onde tratava-se de pacientes não COVID, o que reforça a maior fragilidade deste escore em prever mortalidade nesta população.

Para analisar de forma mais acurada a validação do SOFA nesta população, correlacionamos o seu valor absoluto com 24 e 72 horas, além de sua variação (delta SOFA) neste intervalo de tempo. Desta forma, o escore foi útil para prever, dentro de uma mesma população, os pacientes com maior ou menor risco de morte. Uma meta-análise que avaliou delta-SOFA em pacientes não COVID, demonstra que esta variação reflete de modo confiável a mortalidade.<sup>31,32,33</sup> Nosso estudo a média do valor delta em pacientes que faleceram em nosso centro hospitalar foi de 1,89, enquanto os pacientes que tiveram alta pontuaram 0,59. Em nossa busca na literatura, não encontramos estudos que realizem comparativo entre delta-SOFA e mortalidade em pacientes com COVID-19, porém o dado encontrado pode sugerir a validação desta ferramenta também na população COVID.

Este estudo teve limitações na sua realização. Entre as principais podemos citar a incompletude de preenchimento dos prontuários, bem como a limitação à época das melhores práticas de tratamento. Por tratar-se de um estudo retrospectivo e com os escores já devidamente preenchidos com dados clínicos e laboratoriais da ocasião, não analisamos a correlação das variáveis para cálculo dos escores que fundamentalmente interferiram na mortalidade. Por tratar-se de estudo retrospectivo, também estamos expostos a falhas de preenchimento de variáveis que podem interferir com o valor dos escores prognósticos.

## **V. CONCLUSÃO**

O SAPS3 demonstrou valor preditivo positivo adequado para mortalidade dos pacientes COVID. Maiores valores de SOFA foram encontrados na população que evoluiu para o óbito, porém este escore não prevê mortalidade quando comparado a dados de UTI não COVID. Quando utilizamos os escores preditores de mortalidade associados a valores de proteína-c reativa, observamos relação positiva entre eles, podendo este ser uma avaliação concomitante de risco nesta população

## **VI. RECONHECIMENTOS**

Agradecemos ao PIBIC que proporcionou uma bolsa de iniciação científica para realização deste estudo.

## VII. REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;
2. World Health Organization. The Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19):Situation report -36. Who. 2020;
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID -19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;
5. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*. 1998.
6. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Medicine*. 2005;
7. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine*. 2005;
8. Nassar Junior AP, Mocelin AO, Nunes ALB, Brauer L. Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2010;
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16).

10. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLOS ONE*. 2020 Dec 3;15(12).
11. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). UTIs brasileiras. Registro Nacional de Terapia Intensiva [internet]. Disponível em <http://www.utisbrasileiras.com.br/>.
12. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Sep;8(9).
13. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 May;8(5).
14. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21;382(21).
15. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: A tool in the followup of nosocomial pneumonia. *Journal of Infection*. 2010 Sep;61(3).
16. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care*. 2011;15(4).
17. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin - 6, C - reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID -19. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127.
18. le Gall C, Désidéri -Vaillant C, Nicolas X. [Significations of extremely elevated C - reactive protein: about 91 cases in a French hospital center]. *Pathologie - biologie*. 2011 Dec;59(6).

19. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C -reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006 Oct;17(6).
20. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 –COVID -19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 Sep 16;33(4).  
Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, Melo LMMP de, Sarinho ESC. COVID -19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020;19.
21. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care medicine*. 2005 Oct;31(10).
22. Ledoux D, Canivet J -L, Preiser J -C, Lefrancq J, Damas P. SAPS 3 admission score: an external validation in a general intensive care population. *Intensive care medicine*. 2008 Oct;34(10).
23. Jahn M, Rekowski J, Jánosi RA, Kribben A, Canbay A, Katsounas A. Score performance of SAPS 2 and SAPS 3 in combination with biomarkers IL -6, PCT or CRP. *PLOS ONE*. 2020 Sep 3;15(9).
24. Silva Junior JM, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2010 Feb;60(1).
25. Haq A, Patil S, Parcels AL, Chamberlain RS. The Simplified Acute Physiology Score III Is Superior to the Simplified Acute Physiology Score II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II in Predicting Surgical and ICU Mortality in the “Oldest Old.” *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2014;2014.
26. Badreldin AMA, Doerr F, Ismail MM, Heldwein MB, Lehmann T, Bayer O, et al. Comparison between Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) and Cardiac Surgery Score (CASUS) for mortality prediction after cardiac surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2012 Feb;60(1).



27. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14).
28. Granholm A, Møller MH, Krag M, Perner A, Hjortrup PB. Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Acutely Ill Intensive Care Patients: Post-Hoc Analyses of the SUP-ICU Inception Cohort Study. *PLOS ONE*. 2016 Dec 22;11(12).
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229).
30. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLOS ONE*. 2020 Dec 3;15(12).
31. de Grooth H -J, Geenen IL, Girbes AR, Vincent J -L, Parienti J -J, Oudemans - van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta -regression analysis. *Critical care (London, England)*. 2017 Feb 24;21(1).
32. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine*. 2009 May;37(5).
33. Minne L, Abu -Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical care (London, England)*. 2008;12(6).