

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA DE CLÍNICA
MÉDICA

Mariana Lopes de Castro

Pedro Guimarães Pascoal

**FORESEE: Frailty - ORgan failure - Established clinical Status -
Endpoints Estimation in Hospitalized COVID Patients.**

**Capacidade Preditiva de Escores Clínico e de Fragilidade para Mortalidade de
Pacientes Hospitalizados por COVID**

Orientador: Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello

Co-orientadora: Dr^a Mariana Rangel Ribeiro Falcetta

Colaboradores: Dr^a Helena Barreto dos Santos

Dr José Miguel Dora

Dr^a Laura Caroline Tavare Hastenteufel

Dr^a Roberta Dalla Corte

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Mariana Lopes de Castro, Pedro Guimarães Pascoal
FORESEE: Frailty - ORgan failure - Established
clinical Status - Endpoints Estimation in Hospitalized
COVID Patients. / Pedro Guimarães Pascoal Mariana
Lopes de Castro. -- 2023.

26 f.

Orientadora: Renato Gorga Bandeira de Mello.

Coorientadora: Mariana Rangel Ribeiro Falcetta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Programa de Residência Médica em Clínica
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Fragilidade. 2. COVID. 3. Prognóstico. 4. CFS.
I. Mello, Renato Gorga Bandeira de, orient. II.
Falcetta, Mariana Rangel Ribeiro, coorient. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

Introdução: A COVID-19 emerge como importante pauta de saúde pública nos últimos anos, desafiando o modelo de alocação de recursos, de gestão de leitos e de propostas terapêuticas vigentes. Dessa forma, *guidelines* de triagem de pacientes foram criados com intuito de atenuar obstáculos inerentes à pandemia. Estes incluem critérios como o Escore SEIMC, ECOG (Eastern Clinical Oncology Group Performance Status) e CFS (Escala Clínica de Fragilidade) para prever prognóstico de pacientes hospitalizados com COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a capacidade preditiva da CFS, do Escore SEIMC e da idade para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectiva de 96 pacientes internados com COVID-19 em enfermaria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 22/03/2020 a 17/05/2021. Variáveis categóricas foram apresentadas em proporções, e as contínuas em média e desvio padrão. A relação da CFS, SEIMC e ECOG com a mortalidade foi analisada através de Regressão Binomial com estimador robusto tanto para análises brutas como ajustadas. O modelo 2 de análise multivariada incluiu o segundo escore em teste, ou seja, para avaliação da capacidade preditiva independente da CFS foram incluídos os resultados de SEIMC e, da mesma forma, para o SEIMC a análise foi ajustada para o CFS. Comparações de médias foram realizadas através do teste t de student. As análises foram feitas no SPSS 21.0. **Resultados:** Pacientes com CFS de 1 a 4 (muito ativos a vulneráveis) correspondiam a 84,9% e a mortalidade foi de 15,1%. Já no segundo grupo (CFS \geq 5), a mortalidade foi de 70% dos 10 pacientes presentes. O risco relativo para mortalidade entre os pacientes CFS \geq 5 foi de 2,82 (IC 95% 1,093 - 7,32; $p < 0,01$). Após análise ajustada para a idade, o CFS permaneceu associado à maior mortalidade de forma independente, sendo o risco de 1,63 vezes maior entre os frágeis em relação aos não frágeis. Na análise de impacto do ECOG, não houve aumento de risco de óbito, tampouco apresentou significância estatística. Já o SEIMC $>$ 5 representa fator de risco para óbito intra-hospitalar, assim como CFS \geq 5 ajustado para o SEIMC. Ademais, ressalta-se que aqueles pacientes com CFS \geq 5, em 80% dos casos, o PACTo (Plano Antecipado de Cuidado e Tratamento) correspondia à "Cuidado Avançado em Enfermaria" - sem indicação de encaminhamento para CTI. **Conclusão:** Corroborou-se a hipótese de que a fragilidade é um fator prognóstico estatisticamente significativo e independente da idade. A escala configura-se como ferramenta importante para prever prognóstico e desfecho de pacientes hospitalizados com COVID-19.

SUMÁRIO

1. Introdução

- 1.1. O SARS-CoV-2 e a Covid-19
- 1.2 Escassez de leitos e alocação de recursos
- 1.3 A avaliação do prognóstico
- 1.4 O escore SEIMC
- 1.5 Escala Eastern Clinical Oncology Group Performance Status
- 1.6 Plano Antecipado de Cuidado e Tratamento (PACTO)
- 1.7 A Escala Clínica de Fragilidade (CFS) e a fragilidade como critério prognóstico e para alocação de recursos

2. Justificativa

3. Objetivos

- 3.1 Objetivo principal
- 3.2 Objetivos específicos/secundários:

4. Materiais e Métodos

- 4.1 Delineamento
- 4.2 População de estudo:
- 4.3 Critérios de inclusão:
- 4.4 Critérios de exclusão:
- 4.5 Estratégia de recrutamento de participantes e logística do projeto:
- 4.6 variáveis em estudo
- 4,7 Desfechos
- 4.8 Análise Estatística
- 4.9 Considerações Ética

5. Resultados

- 5.1 Pacientes incluídos do estudo
- 5.2 Epidemiologia
- 5.3 Análise da mortalidade relacionada com a idade, CFS, ECOG e SEIMC
- 5.4 Análise PACTO x CFS

6. Discussão

7. Conclusão

8. Considerações Finais

9. Referências

1. INTRODUÇÃO

1.1 O SARS-CoV-2 e a Covid-19:

O surgimento de casos de insuficiência respiratória aguda grave pelo vírus SARS-CoV-2 a partir de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e sua disseminação pelo mundo provocaram a eclosão de uma pandemia global. Deste então, esse vírus começou a ser responsável por um percentual importante de morte em muitos países. O SARS-Cov-2 é um vírus pertencente à família Coronaviridae e subfamília Coronaviridae e é um vírus RNA de fita simples e envelopado. A doença causada por esse vírus foi nomeada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como COVID -19 (1).

No Brasil, até o fim de 2020, ocorreram cerca de 195 mil mortes pela doença. Na primeira metade de 2021, houve um aumento expressivo no número de casos e de mortes: em 19 de junho de 2021, o Brasil passou da marca de 500 mil mortes pela Covid-19. Com o avanço da vacinação da população ao longo de 2021, o número de novos casos e a mortalidade pela doença foram reduzindo na segunda metade do ano de 2021. Entretanto, apesar de em uma velocidade menor, o número total de mortos continua aumentando, totalizando 696 mil óbitos por COVID-19 desde o início da pandemia até o fim de janeiro de 2023 (2).

O espectro clínico da COVID-19 é muito variável, indo desde infecções assintomáticas até doença grave com pneumonia, insuficiência respiratória aguda, falência de múltiplos órgãos e óbito (3). Dos casos sintomáticos, a grande maioria das infecções é considerada leve e os pacientes recuperam-se sem necessidade de tratamento. Em cerca de 15% dos pacientes, entretanto, antes do surgimento da vacina, ocorria doença grave com hipoxemia ou comprometimento pulmonar maior que 50%. A letalidade varia em cada país, tendo sido em média cerca de 2 a 2,5% no início da pandemia com os dados disponíveis, e o seu estabelecimento é bastante dificultado pelo número de casos não diagnosticados. A gravidade dos casos é influenciada por vários fatores. Já foi visto que idosos e pacientes com comorbidades (como doença cardiovascular, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer e outras) têm probabilidade elevada de desenvolvimento de doença grave. É sabido que os idosos possuem uma letalidade significativamente maior, próxima a 15%. Em adultos jovens e crianças a letalidade é de cerca de 0,5% (3).

1.2 Escassez de leitos e alocação de recursos

O aumento exponencial do número de casos em vários momentos da pandemia acarretou em uma demanda muito elevada e sustentada de leitos de centro de terapia intensiva (CTI), a qual ultrapassou significativamente a sua capacidade em muitos países, provocando o óbito de pacientes na espera de leitos e de ventilação mecânica. (4) Além do grande número de casos, o tempo de suporte ventilatório em CTI necessário para cada paciente pode ser de várias semanas, limitando ainda mais os recursos (5). Nesse contexto, foi preciso, em vários centros de saúde, haver uma triagem dos pacientes e priorização de alguns casos sobre outros para o acesso à CTI (4).

Nessa realidade trágica e de extremo desgaste emocional dos profissionais de saúde, foram criados diferentes *guidelines* de como realizar a triagem desses pacientes, enfrentando grandes desafios éticos (4). Demonstrou-se ser essencial a existência do estabelecimento de procedimentos justos e consistentes para a alocação de recursos, garantindo que não fosse incumbido ao médico assistente a decisão de quais pacientes teriam prioridade para o suporte crítico necessário em detrimento de outros (6).

Alguns critérios já são utilizados em diversos *guidelines* de diferentes países (7). Os critérios usualmente incluem o prognóstico, comorbidades, a idade e escores de fragilidade ou gravidade, como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (4,8). Na Suíça, já foi usado limite de idade como critério, com pacientes acima de 85 não sendo candidatos à transferência para CTI (7).

No Brasil, foi realizado um documento com recomendações da AMIB (Associação de Medicina Intensiva Brasileira), ABRAMEDE (Associação Brasileira de Medicina de Emergência), SBGG (Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia) e ANCP (Academia Nacional de Cuidados Paliativos) sobre alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por COVID-19. Entre os critérios sugeridos, estão incluídos a utilização do escore SOFA e da avaliação da funcionalidade pela escala ECOG (Eastern Clinical Oncology Group) Performance Status (9).

1.3 A avaliação do prognóstico

Como exposto anteriormente, a estratégia para a alocação de recursos e a administração de leitos nos hospitais foram constantes e imprescindíveis durante a pandemia. Decisões e avaliações difíceis sobre prognóstico e planejamento terapêutico dos pacientes tiveram que ser continuamente realizadas. Desse modo, o método para

avaliação do prognóstico e os critérios utilizados para tais decisões tiveram de ser repetidamente repensados (5).

Desde o início da pandemia pelo SARS-CoV-2, tornou-se aparente que pessoas com idade mais avançada apresentam risco mais elevado de doença grave e morte pela doença (10). Entretanto, não é a idade cronológica por si só, de forma isolada, que impõe tal risco. Comorbidades e multimorbidade são claramente associadas à probabilidade elevada de doença grave, incluindo doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS), câncer (especialmente hematológico, de pulmão e doença metastática), doença renal crônica (DRC), obesidade e tabagismo (11). Outros fatores que supostamente auxiliam na avaliação do prognóstico incluem sexo masculino e valores de proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), pressão de oxigênio no sangue (PaO₂), D-dímeros, ferritina, troponina I, ureia e creatinina, IL-6 (1,12).

A relação neutrófilo/linfócito (NRL) também pode ser útil como preditor de gravidade e desfecho da doença, com elevada especificidade e sensibilidade para identificar paciente com COVID-19 com mais de 50 anos que possam vir a precisar de mais cuidados invasivos (13,14). Quanto maior a NRL, maior o valor de citocinas inflamatórias (IL-2, IL-6 e IL-10). Conseqüentemente, NRL elevada indica maior gravidade e pior prognóstico, com maior probabilidade de necessidade de cuidados em CTI (13).

Apesar de a idade avançada ser associada com piores desfechos em paciente com COVID-19, a sua utilização isoladamente não é recomendada por especialistas para a estratificação do risco, visto que outros fatores determinantes, muitos deles mais comuns entre os mais velhos, têm predominância para a modulação de diferentes frequências de desfecho. Ademais, o uso da idade cronológica tanto de forma isolada ou como parte de escores preditores para estratificação de risco e para tomada de decisão terapêutica está atrelada a lógicas utilitaristas e sujeita a questionamentos éticos importantes (15). Determinantes de reserva funcional orgânica, além de terem melhor precisão e capacidade discriminatória para desfechos, são simples de aferir e trazem entendimento robusto de risco independentemente da idade de um paciente. Como exemplo, a avaliação da fragilidade pode ser bastante útil para prever desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 mesmo entre pacientes agrupados por estratos de idade e escores de gravidade das disfunções orgânicas na linha de base (16). Nesses estudos, a fragilidade foi em geral aferida pela Escala Clínica de Fragilidade (CFS, sigla em inglês), que incorpora informações simples sobre doenças, capacidade para executar atividades de vida diária e mobilidade.

Além dos critérios descritos anteriormente, alguns outros escores também são utilizados na avaliação do prognóstico, como o SOFA (utilizado também em *guidelines* como critério para alocação de recursos), e o escore SEIMC, criado justamente para mensurar a probabilidade de mortalidade em 30 dias de pacientes com COVID-19.

1.4 O escore SEIMC

O escore SEIMC foi desenvolvido visando ao desenvolvimento e à validação de um escore que estimasse a probabilidade de mortalidade em 30 dias de pacientes internados ou em emergências com COVID-19 grave. (3) Os dados utilizados para a sua formulação foram provenientes de duas grandes coortes retrospectivas de pacientes hospitalizados com COVID-19 na Espanha, sendo uma sem limite de idade, e a outra com paciente acima de 18 anos. Um total de 4035 pacientes foram incluídos no estudo. O desfecho primário foi mortalidade geral em 30 dias medida a partir do dia da internação. Foi pressuposto que pacientes que receberam alta antes de 30 dias não faleceram no período de até 30 dias (3).

Foi considerado para a criação do escore que a idade era altamente correlacionada com a mortalidade, e, por isso, foi utilizado para a pontuação a divisão da idade em 11 faixas etárias (< 40 anos; 40-54 anos; 55-64 anos; 65-74 anos; 75-79 anos; 80-84 anos; 85-89 anos; ≥ 90 anos). Ao final, o escore utilizou os preditores conforme tabela abaixo (3).

Tabela 1. COVID SEIMC Score

Fator de Risco	Pontuação
Idade	
< 40	0
40 - 54	1
55-64	3
65-74	5
75-79	9
80-84	14
85-89	15
≥ 90	21
SatO2 baixa ajustada para idade*	
Não	0
Sim	2
Razão Neutrófilos / Linfócitos	
< 3.22	0
3.22 – 6.33	1
> 6.33	2
TFG (mL/min/1.73 m²)	
≥ 60	0
30-59	2
< 30	3
Dispneia	
Não	0
Sim	1
Sexo	
Feminino	0
Masculino	1
Total	0 - 30

* ≤ 90% em pacientes > 50 anos e ≤ 93% em pacientes ≤ 60 anos

Pontuação	Categoria de Risco	Mortalidade em 30 dias	
		Derivação	Validação
0 -2	Baixo	0 – 2.1%	0 %
3 - 5	Moderado	4.7 – 6.3 %	0 - 3.7%
6 - 8	Elevado	10.6 – 19.5 %	4.5 – 12.7 %
9 -30	Muito elevado	27.7 -100 %	19 – 100%

1.5 Escala Eastern Clinical Oncology Group Performance Status

A escala PS-ECOG avalia a capacidade funcional do paciente e como a doença afeta as suas habilidades da vida diária. A capacidade funcional consiste na aptidão de cuidar de si mesmo e gerenciar a própria vida, sendo capaz de realizar atividades necessárias da vida diária. Ela é relacionada com o grau de autonomia e de independência (15,17,18). Essa escala foi desenvolvida por Oken et al, juntamente ao Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabela 2. Classificação Performance Status ECOG / Karnofsky

Grau	Nível de Atividade
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%)
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%)

1.6 Plano Antecipado de Cuidado e Tratamento (PACTo)

Na intenção de um tratamento médico cada vez mais individualizado e alinhado aos desejos dos pacientes, foi instituído no HCPA o Plano Antecipado de Cuidados e Tratamento (PACTo). Neste projeto, foi incluído na própria prescrição médica do paciente o plano antecipado de cuidados, dividido em cinco categoriais: “cuidado intensivo pleno” - se necessário, paciente encaminhado para centro de terapia intensiva (CTI), reanimado e realizada intubação orotraqueal (IOT); “cuidado intensivo sem reanimação” - paciente sem indicação de ser submetido a reanimação cardiopulmonar (RCP), porém com benefício de leito de CTI e IOT necessário; “cuidado intensivo sem reanimação e sem intubação” - sem indicação de RCP ou IOT; “cuidado avançado de enfermaria” - cuidado em unidade de enfermaria incluindo tratamento de causas reversíveis, sem benefício de transferência para CTI; “cuidado básico de enfermaria” - tratamento exclusivo de sintomas e medidas de conforto. Ao longo da internação, o PACTo pode ser sempre redefinido conforme avaliação médica e conversa com paciente e família.

O PACTo estimula as equipes assistenciais precocemente não só a abordar o assunto com o paciente e inseri-lo nas decisões terapêuticas, mas também a planejar do ponto de vista clínico as terapias mais adequadas para cada paciente de forma individualizada. Isso evita sofrimento do paciente e dos familiares, além de distanásia e reduz desperdício de recursos (essencial em períodos de crise e falta de leitos).

1.8 A Escala Clínica de Fragilidade (CFS) e a fragilidade como critério prognóstico e para alocação de recursos

Apesar de a idade ser um aspecto relevante na avaliação dos pacientes com COVID-19, isoladamente ela não engloba a enorme heterogeneidade da população idosa, incluindo grandes diferenças entre indivíduos da mesma idade. Desse modo, é um critério que sozinho pode não ser válido para certas decisões médicas, como o grau de investimento. Para tais definições sensíveis, é necessário que haja uma compreensão mais completa do prognóstico desses pacientes, incluindo os demais fatores que contribuem para os seus desfechos. Com o objetivo de obter um critério mais amplo do que a idade para a distribuição de recursos e de leitos na população geriátrica, alguns estudos já propuseram a inclusão do uso da fragilidade (10, 16, 19, 20).

A fragilidade é determinada por vários fatores que aumentam o risco e a vulnerabilidade de um indivíduo; a sua definição, porém, não é um consenso. Ela pode ser definida como um estado em que há aumento da vulnerabilidade tanto para o desenvolvimento de dependência quanto para mortalidade quando há exposição a um agente estressor patológico ou fisiológico. É um método para a compreensão e o discernimento do complexo real estado de saúde de idosos. Outro modo de definir a fragilidade é a medida do balanço entre reserva e insultos e das influências positivas e negativas, que, no resultado final, pode culminar em aumento da vulnerabilidade (21).

Considerando que a fragilidade aumenta a chance de desfechos adversos (22), é fundamental que ela seja considerada e avaliada no cuidado de um indivíduo com idade mais avançada, já que ela contribui para tomada de decisão e definição de que medidas podem ser benéficas ou prejudiciais para cada paciente em particular.

Um dos métodos para a aferição da fragilidade é a escala clínica de fragilidade (CFS). A CFS é uma escala original elaborada por Rockwood e colaboradores em 2020, sendo composta de 9 pontos (19).

Tabela 3. Escala Clínica de Fragilidade (CFS, Clinical Frailty Scale)

<p>1 Em excelente forma física- Pessoas fortes, ativas, energéticas e motivadas. Estas pessoas normalmente se exercitam regularmente; estão entre os indivíduos mais em forma entre aqueles da mesma idade.</p>	<p>6 Com fragilidade moderada - As pessoas necessitam de ajuda para todas as atividades ao ar livre e domésticas. Geralmente apresentam dificuldade em subir e descer escadas, necessitam de ajuda para tomar banho e podem necessitar de alguma ajuda (orientação ou alguém em prontidão) no momento de se vestir.</p>
<p>2 Bem - Pessoas sem sintomas de doença ativa, mas menos em forma que os indivíduos da categoria 1. Geralmente se exercitam ou são muito ativos ocasionalmente, p.ex. sazonalmente.</p>	<p>7 Com fragilidade grave - Completamente dependentes para o cuidado pessoal, seja por causa física ou cognitiva. Mesmo assim, estas pessoas parecem estáveis e sem alto risco de morte (dentro de ~6 meses).</p>
<p>3 Bem controlados- Pessoas cujos problemas médicos estão bem controlados, mas cuja atividade física regular não vai além da caminhada de rotina.</p>	<p>8 Com fragilidade muito grave - Completamente dependentes, aproximando-se do fim da vida. Tipicamente, não conseguem se recuperar nem de uma doença simples.</p>
<p>4 Vulneráveis - Apesar de não dependerem de outros na rotina diária, geralmente suas atividades são limitadas por sintomas. Uma queixa comum é de se sentirem "lentos" e/ou cansados durante o dia.</p>	<p>9 Doentes terminais - Próximos do fim da vida. Esta categoria aplica-se para pessoas com uma expectativa de vida < 6 meses, sem outra evidência de fragilidade.</p>
<p>5 Levemente frágeis - Estas pessoas têm uma lentidão mais evidente, e necessitam de ajuda para atividades da vida diária (finanças, transporte, atividades domésticas pesadas, uso de medicamentos). Tipicamente, a fragilidade leve progressivamente prejudica a realização de atividades sozinhas, como fazer compras, caminhar ao ar livre, preparar as refeições e tarefas domésticas.</p>	

A CFS é utilizada em várias ocasiões para contribuir na tomada de decisões que se baseiam em grau de fragilidade(19). Pela sua fácil aplicação, ela pode facilitar a incorporação da fragilidade em avaliações de rotina e em algoritmos de tomada de decisão (21).

O uso da CFS para auxiliar nas decisões de alocação de recursos no período da pandemia pela COVID-19 já foi proposto em alguns trabalhos, como nos descritos a seguir.

Em um estudo brasileiro realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo, foi avaliada por uma coorte a mortalidade de paciente internados com COVID-19 em 30 dias e em 60 dias e a sua associação com a fragilidade aferida com a escala CFS. No total, foram incluídos 1830 pacientes com mais de 50 anos no período de março a julho de 2020. Como resultado, foi visto um aumento proporcional da razão de chances de mortalidade com o grau de fragilidade (20).

Em um estudo internacional, multicêntrico, uma coorte retrospectiva foi realizada com o objetivo de demonstrar a associação da fragilidade aferida pelo CFS em indivíduos de todas as idades (maiores de 18 anos), e não apenas em idosos. Desfecho primário era a mortalidade intra hospitalar. No total de paciente e nos pacientes com mais de 65 anos, os pacientes com fragilidade leve (pontuação de 4-5) e os frágeis (pontuação de 6-9) tiveram risco significativamente maior de mortalidade intrahospitalar do que pacientes ativos (pontuação de 1-3). Nos pacientes com menos de 65 anos, também

houve diferença de risco, porém apenas entre os indivíduos frágeis (pontuação de 6-9) e os ativos (pontuação de 1-3) (12).

Em uma coorte multicêntrica com 5.711 pacientes de 55 hospitais de 12 países, a chance de desfechos adversos foi maior quanto maior a fragilidade aferida pela CFS. Além disso, tanto a fragilidade quanto a idade foram fatores que independentes aumentaram a mortalidade (23).

Por fim, a nossa instituição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi um centro de referência no tratamento da COVID-19 no sul do país e montou um grupo integrado de profissionais focados na montagem de quais critérios são utilizados para avaliação do prognóstico e para a alocação de recursos para esses pacientes internados. A chance de cada paciente vir a necessitar de leito de CTI foi constantemente reavaliada, juntamente com a verificação de número de leitos vagos e possíveis remanejamentos de alocação de recursos. Nessa avaliação, as comorbidades, o SOFA, o SEIMC, o ECOG, o CFS e a idade vêm sendo utilizados.

A COVID-19 arrefecimento importante no Brasil. Apesar disso, é importante entender cada vez mais os fatores associados com pior prognóstico da doença. É essencial que seja compreendido também se há diferença dos fatores associados com piores desfechos na nossa realidade local. Desse modo, mostra-se a relevância que haja um estudo dos pacientes já internados no HCPA por COVID-19, às suas características, e os fatores que puderam prever pior prognóstico, incluindo os escores já utilizados em outros protocolos e a avaliação da fragilidade.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando a importância da fragilidade no risco de mortalidade e a necessidade de se obter métodos de avaliação com a maior acurácia possível para estimar o prognóstico dos pacientes, é justificável que avalie-se a correlação da mortalidade com o CFS, idade e SEIMC.

3. HIPÓTESE

O critério fragilidade medida pela CFS é mais acurado que a idade para predição de mortalidade em pacientes internados por COVID-19 em enfermaria.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

Avaliar a capacidade preditiva da Escala Clínica de Fragilidade (CFS), do Escore SEIMC e da idade para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19.

3.2 Objetivos específicos/secundários:

3.2.1 Descrição e análise de características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais de pacientes com COVID-19.

3.2.2 Avaliar os escores CFS, SEIMC e ECOG e sua capacidade de prever desfechos desfavoráveis (óbito, transferência a unidade de terapia intensiva) em pacientes com COVID-19;

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1 Delineamento:

Estudo de coorte retrospectiva de 96 pacientes internados com COVID-19 em enfermaria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 22/03/2020 a 17/05/2021.

4.2 População de estudo:

Amostra por conveniência de pacientes adultos internados em enfermaria com COVID-19 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) transferidos diretamente da emergência que foram incluídos na lista de pacientes dos *Huddles* das unidades de enfermaria em qualquer momento de sua internação durante o período de 22/03/2021 a 17/05/2021 e que tiveram o seu escore CFS registrado.

4.3 Critérios de inclusão:

Pacientes adultos com COVID-19 internados em unidade de enfermaria do HCPA no período do estudo com registro do escore CFS e com transferência para enfermaria diretamente da emergência.

4.4 Critérios de exclusão:

Pacientes que foram encaminhados para enfermaria após internação em Centro de Terapia Intensiva (CTI), pacientes sem registro de CFS e pacientes cujos não estavam disponíveis.

4.5 Estratégia de recrutamento de participantes e logística do projeto:

Amostra por conveniência dos pacientes registrados nas planilhas dos “Huddles” da enfermaria COVID-19. Dados adquiridos na busca manual em prontuário. Os pacientes incluídos nas planilhas supracitadas eram selecionados para reavaliações seriadas, em geral abrangendo aqueles mais graves e com potencial deterioração clínica.

4.6 Variáveis em estudo:

Para a realização das análises de risco de mortalidade, foram avaliadas as escalas CFS, ECOG e o SEIMC. Foram também avaliados dados demográficos, idade, índice de massa corporal (IMC) e exames laboratoriais (creatinina, taxa de filtração glomerular, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, LDH, ferritina, d-dímeros, PCR, troponina). A presença das seguintes comorbidades também foram analisadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), neoplasia ativa, cardiopatia isquêmica (CI), doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca (IC), demência, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença péptica, hepatopatia, doença renal crônica (DRC) e síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

As escalas utilizadas foram majoritariamente estudadas como variáveis dicotômicas; apenas o CFS foi também analisado como variável ordinal. A variável idade também foi dicotomizada: os pacientes foram separados entre os com menos de 60 anos e os com 60 anos ou mais. A escala clínica de fragilidade (CFS) foi dividida entre os escores de 1 - 4 (pacientes classificados sequencialmente como “muito ativo”, “ativo”, “regular” e “vulnerável”) e os escores ≥ 5 (“levemente frágil”, “moderadamente frágil”, “muito frágil”, “severamente frágil” e “doente terminal”). O escore SEIMC foi dividido também como variável dicotômica: escore de 0 - 5 (risco baixo e moderado de morte por COVID-19 em 30 dias) e escore maior do que 5 (incluindo risco alto e muito alto de morte). O ECOG foi separado entre 0 - 2 (de completamente ativo até incapaz de realizar atividades laborais, porém sem prejuízo no autocuidado) e ≥ 3 (paciente já com limitações para o autocuidado até paciente completamente acamados).

Foram incluídos os valores dos primeiros exames de troponina, LDH, d - dímeros, PCR e ferritina solicitados para o paciente durante. Já os valores de creatinina, TFG, plaquetas, sódio, leucócitos e linfócitos foram obrigatoriamente do dia da internação.

4.7 Desfechos:

Desfecho primário: óbito intra-hospitalar

4.8 Análise estatística:

Variáveis categóricas foram apresentadas em proporções, e as contínuas em média e desvio padrão. A relação do CFS, SEIMC e ECOG com a mortalidade foi analisada através de Regressão Binomial com estimador robusto tanto para análises brutas como ajustadas. O modelo 2 de análise multivariada incluiu o segundo escore em teste, ou seja, para avaliação da capacidade preditiva independente da CFS foram incluídos os resultados de SEIMC e, da mesma forma, para o SEIMC a análise foi ajustada para o CFS. Comparações de médias foram realizadas através do teste t de student. As análises foram feitas no SPSS 21.0.

4.8 Considerações éticas

O presente estudo está vinculado ao projeto de pesquisa intitulado “Plano Antecipado de Cuidados (PAC): estratégias para melhoria na abordagem e documentação em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca”, aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob CAAE 31080420300005327.

5. RESULTADOS

5.1 Pacientes incluídos do estudo

Foram incluídos no total 96 pacientes. Foram inicialmente selecionados os 100 primeiros pacientes incluídos registrado nas planilhas dos “Huddles” das enfermarias COVID - 19 que possuíam CFS (amostra por conveniência). Foram incluídos os pacientes desde o início do registro do CFS nos “Huddles” em abril/21, até o centésimo paciente registrado na tabela, em 17/05/21 (data limite aleatória por número pré-definido de pacientes a serem incluídos no estudo). Desta forma, para este número de pacientes, foram incluídos o máximo de pacientes que possuíam CFS registrado no período mais crítico da pandemia de COVID-19 em 2021. Destes 100 pacientes selecionados, dois não foram incluídos por incapacidade de acesso aos prontuários e dois foram retirados do estudo por ter sido identificado posteriormente que não preenchiam os critérios da população estudada.

5.2 Epidemiologia

A maioria dos pacientes do estudo eram do sexo feminino (53,1%). A média de idade dos pacientes foi 55 anos e 46% tinham 60 anos ou mais. Quase metade dos pacientes eram obesos (43,75%). A média de IMC foi de 31,8 kg/m² entre os sobreviventes e de 28,1 kg/m² entre os que foram a óbito. O tempo de internação foi em média de 21,17 dias, e a internação mais prolongada foi de 105 dias.

Em relação à presença de comorbidades nos pacientes estudados, a presença de insuficiência cardíaca era de 11,5%; cardiopatia isquêmica 6,2%; doença cerebrovascular 3,1%; DM 24%; HAS 53%; neoplasia ativa 5,2%; DPOC 6,2%; DRC 8,3% e SIDA 3,1%.

De forma significativa, a prevalência de DM nos pacientes que foram a óbito foi maior do que a nos sobreviventes (45% e 18,4%, respectivamente). Da mesma forma, a prevalência de IC e de demência também foram significativamente maiores nos pacientes que não sobreviveram.

Em relação aos exames laboratoriais, a média da taxa de filtração glomerular (TFG) foi de 81 mL/min/1,73m³ nos paciente que não faleceram na internação, enquanto a média da dos que faleceram foi de 49,4 mL/min/1,73m³. As médias dos valores de troponina e d-dímeros foram maiores nos pacientes que evoluíram para óbito em relação aos sobreviventes (tabela 3). A diferença nas médias desses três exames descritos foi estatisticamente significativa.

Tabela 4. Características Clínicas e Laboratoriais entre Sobreviventes e Óbitos por COVID-19

Variáveis	Sobreviventes (n = 76)	Óbitos (n = 20)	p
Sexo			
Feminino, N (%)	45 (59.2)	8 (40)	0.489
Etnia, N (%)			
Branco	66 (86.8)	18 (85)	-
Pardo / Negro	8 (10.5)	2 (10)	-
Sem declaração	2 (2.6)	0 (0)	-
Média de Idade (anos)	55.1	67	0.452
Tempo de permanência hospitalar (n^o dias)	20	27	0.088
Média de IMC (kg/m²)	32.7	28.1	0.189
Comorbidades, N (%)			
HAS	37 (48.7)	14 (70)	0.089
DM	14 (18.4)	9 (45)	0.013
Neoplasia Ativa	4 (5.3)	1 (5)	0.722
Cardiopatia Isquêmica	3 (3.9)	3 (15)	0.103
Insuficiência Cardíaca	5 (6.6)	6 (30)	0.003
Doença Cerebrovascular	2 (2.6)	1 (5)	0.508
Demência	0 (0)	2 (10)	0.042
DPOC	4 (5.3)	2 (10)	0.601
Doença Péptica	2 (2.6)	1 (5)	0.508
Hepatopatia	1 (1.3)	2 (10)	0.109
DRC	4 (5.3)	4 (50)	0.056
AIDS	2 (2.6)	1 (5)	0.508
Laboratoriais da Admissão			
TFG (mL/min/1,73m ²)	81	52	0.00
Plaquetas (x10 ³ /μL)	222	201	0.368
PCR (mg/L)	135.4	135.8	0.986
LDH (U/L)	494	486	0.888
D-Dímeros (ug/mL)	1.02	2.604	0.009
Troponina (pg/mL)	8.1	49.4	0.00
Ferritina (ng/mL)	3769	4254	0.862
Sódio (mEq/L)	136.8	136.3	0.602
Leucócitos totais (x10 ³)	8.02	7.75	0.763
Linfócitos (x10 ³)	0.92	0.7	0.079

5.3 Análise da mortalidade relacionada com a idade, CFS, ECOG e SEIMC

A mortalidade nos pacientes com menos de 60 anos foi de 9,6%, enquanto a mortalidade no grupo com idade mais avançada foi de 34,1% (tabela 4), p 0,03. Essa diferença entre os desfechos resultou em um risco relativo (RR) para idade maior do que 60 anos de 1,37 (IC95% 1,08 - 1,72), sendo estatisticamente significativa.

A maioria dos pacientes internados apresentavam CFS de 1 a 3 (81,2%). Apenas 1% dos pacientes tinha CFS 8, 2% tinha CFS 7, 3% com CFS 6 e 4% com CFS 5. Nenhum dos pacientes do estudo tinha CFS 9 (doente terminal). Pacientes com CFS 1 tiveram 12,5% de mortalidade; CFS 2, 15,2%; CFS 3 17,2%, CFS 4, 12,5%; CFS 5, 50%; CFS 6, 100%, CFS 7, 100% e houve apenas um paciente com CFS 8, que sobreviveu.

Os pacientes com CFS de 1 a 4 - representando aqueles de muito ativos a vulneráveis, ainda sem dependência significativa - correspondiam a 84,9% e a mortalidade foi de 15,1%. Já no segundo grupo (CFS \geq 5), a mortalidade foi de 70% dos 10 pacientes presentes. O risco relativo para mortalidade entre os pacientes CFS \geq 5 foi de 2,82 (IC 1,093 - 7,32; p < 0,001). Após análise ajustada para a idade, o CFS permaneceu associado à maior mortalidade de forma independente, sendo o risco de 1,63 vezes maior entre os frágeis em relação aos não frágeis.

Na análise do impacto do ECOG \geq 3 (que inclui pacientes com limitações para o autocuidado ou completamente acamados) na mortalidade ajustada para idade, não houve aumento de risco de óbito e não foi significativo estatisticamente.

O valor do SEIMC > 5 (classificado no escore como risco alto e muito alto de óbito em 30 dias) apresentou RR de 1,229 para óbito durante a internação (IC95% 1,082 - 1,395; p 0,001) quando ajustado para o CFS.

O risco de morte relacionado ao CFS também foi analisado com ajuste para o SEIMC: após esse ajuste, CFS \geq 5 apresentou um RR de 1,679 (IC95% 1,264 - 2,230; p < 0,001).

5.4 Análise da relação entre o PACTo definido e o CFS

Variável			Sobreviventes (n = 76)	Óbitos (n = 20)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)*	p*	RR (IC 95%)**	p**
Idade	\leq 60	N (%)	47 (90.4)	5 (9.6)	-	-	-	-	-	-
	> 60	N (%)	29 (65.9)	15 (34.1)	1,371 (1,089 – 1,726)	0,03	-	-	1,221 (1,049 – 1,422)	0,01
CFS	1 - 4	N (%)	73 (84.9)	13 (15.1)	-	-	-	-	-	-
	\geq 5	N (%)	3 (30)	7 (70)	2,829 (1,093 – 7,32)	<0,01	1,63 (1,219 – 2,180)	<0,01	-	-
ECOG	1-2	N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	3-4	N (%)	-	-	-	-	0,927 (0,782 – 1,1)	0,386	-	-
SEIMC	0 - 5	N (%)	39 (40.6)	5 (9.6)	-	-	-	-	-	-
	> 5	N (%)	29 (65.9)	15 (34.1)	1,248 (1,079 – 1,443)	<0,01	1,080 (0,873 – 1,337)	0,480	1,229 (1,082 – 1,395)	0,001

* Modelo 1 – ajustado para idade
 ** Modelo 2 – ajustado para CFS

Os paciente com CFS ≥ 5 tiveram o PACTO classificado como “cuidado avançado em enfermaria” (conforme descrito na introdução, paciente que receberiam todos os tratamentos disponíveis e indicados em unidade de enfermaria, porém não seriam encaminhados para CTI) em 80% dos casos; os outros 20% foram classificados como “cuidado intensivo pleno” (seriam entubados, reanimados e levados para CTI se necessário).

Tabela 6. Associação entre CFS e PACTO entre hospitalizados por COVID-19

	PACTO			Total	p
	Sem registro	Cuidado Avançado em Enfermária	Cuidado Intensivo Pleno		
CFS					< 0,001
0 - 1	1 (1,2%)	0 (0%)	85 (98,8%)	86 (100%)	
> 5	0 (0%)	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)	
Total	1 (1%)	8 (8,3%)	87 (90,6%)	96 (100%)	

6. DISCUSSÃO

As avaliações realizadas neste estudo demonstraram de forma significativa que a fragilidade interfere diretamente no prognóstico dos pacientes internados com COVID-19. Estudos na literatura já demonstraram previamente piores desfechos em pacientes mais frágeis, inclusive em pacientes com COVID-19. No entanto, o aumento da mortalidade pela fragilidade ainda não é consenso (23). Não apenas a fragilidade se mantém relevante após ser ajustada para idade, ou seja, como fator independente, mas também aparenta ser um componente mais relevante do que a idade no aumento do risco de mortalidade. No estudo realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo (5), esta relação também havia sido positiva, porém com risco de mortalidade avaliado em 30 e em 60 dias e em paciente apenas acima de 50 anos. Nosso estudo demonstrou aumento de risco ainda intra-hospitalar, e inclui pacientes adultos de todas as idades.

Além de mostrar a sua possível superioridade em relação à idade para avaliação de prognóstico, a escala de fragilidade CFS também parece ser uma ferramenta melhor para a avaliação do prognóstico nos pacientes com COVID-19 do que o próprio score SEIMC, desenvolvido justamente para este propósito (1). Neste estudo, o risco relativo (RR) de morte para os paciente com CFS ≥ 5 foi de 1,979 (1,264 – 2,230; p 0,001) após ser ajustado para o SEIMC, enquanto o RR do SEIMC após ajuste para o CFS foi de 1,229 (1,082 – 1,395; p <0,001). Entretanto, esse resultado mostra apenas uma tendência à superioridade, já que há intersecção entre os intervalos de confiança.

A outra escala avaliada no estudo, a PS-ECOG, não demonstrou ser uma boa escala para avaliação do prognóstico de mortalidade neste perfil de pacientes. Esse

resultado, porém, não teve significância estatística, sendo necessário estudo com maior número de pacientes para confirmar a ausência da sua validade nesse contexto.

É importante ressaltar que a avaliação da relevância dessas escalas e escores foi realizada principalmente com análise delas como variáveis dicotômicas, sendo separadas entre valores mais elevados e mais baixos conforme descrito previamente. Desse modo, os resultados apresentados se relacionam com o uso binário dos escores, não sendo possível uma extrapolação fidedigna da validade das escalas quando utilizadas com valores ordinais, como originalmente criadas.

Além das escalas citadas, exames laboratoriais também são utilizados na tentativa de antecipar evoluções desfavoráveis. No estudo Tahtasakal et al, os valores médios da troponina e dos d-dímeros foram significativamente maiores nos paciente considerados criticamente doentes pela COVID-19 em relação aos valores nos paciente com doença leve a moderada (1). De forma semelhante, porém com análise de desfecho mais grave, o estudo atual indica que valores mais elevados desses mesmos exames podem estar relacionados com maior mortalidade.

Foi observado também que a prevalência de obesidade na população estudada é bastante elevada, de 43,75%, enquanto a prevalência da obesidade na população brasileira conforme pesquisa do IBGE em 2020 é de 26,8%. No entanto, a média de IMC foi semelhante entre os pacientes que tiveram alta hospitalar e os que foram a óbito (32,7 kg/m² e 28,1 kg/m², respectivamente). A análise do impacto da obesidade na mortalidade com o valor da média do IMC, pode, contudo, ter interferência de poucos indivíduos que desviaram muito do padrão. Análise posterior com valor dicotômico de IMC entre obesos e não obesos eventualmente tenha resultado diferente.

O resultado do estudo de que a minoria dos pacientes com CFS ≥ 5 tiveram definição do PACTO como intensivo pleno - ou seja, que a minoria desses paciente se beneficia de cuidados de terapia intensiva - demonstra que essa escala pode ser também interessante nessa avaliação. O dado foi obtido com um número muito pequeno de pacientes, e essas decisões devem ser sempre cautelosas e individualizadas. Entretanto, o CFS parece ser uma ferramenta positiva para alertar sobre a necessidade dessa discussão em pacientes mais frágeis.

O presente trabalho apresenta limitações em suas análises, não só pelo número reduzido de pacientes incluídos (n = 96), mas também pelo perfil destes pacientes, internados em hospital de atenção terciária, geralmente apresentando maior morbidade associada. Ademais, foram selecionados apenas os pacientes presentes nas planilhas de

"Huddle" da enfermagem COVID-19 - configurando amostra por conveniência - com dados coletados por busca manual no prontuário. Ainda, a prevalência das comorbidades listadas pode ter sido subestimada por terem sido retiradas apenas da "Lista de Problemas" dos prontuários.

Apesar das limitações, este estudo ressalta a importância da reavaliação constante dos diferentes tipos de análise de prognóstico e sugere o benefício da implementação mais frequente da escala CFS na avaliação prognóstica. A utilização das ferramentas adequadas auxiliam no manejo do paciente, no planejamento individualizado do tratamento e na otimização máxima de recursos (incluindo gestão de leitos), especialmente em momentos de crise como a pandemia pela COVID-19. Além disso, também evita-se que ocorram equívocos pela utilização inadequada de um único parâmetro, como a idade.

Apesar da menor incidência de diagnósticos de COVID-19 nos últimos meses, assim como de hospitalizações e de mortalidade, esta ainda se faz presente e permanece como importante pauta de saúde pública mundialmente. Dessa forma, podendo este estudo ser fonte e estimular novos trabalhos que visem relacionar tais escalas com o prognóstico de pacientes internados pela patologia. Há também espaço no meio científico para novos estudos motivados em investigar o desfecho hospitalar por outras enfermidades através do CFS.

7. CONCLUSÃO

Conforme interpretação e análise dos dados deste estudo, os resultados corroboram com a hipótese de que a fragilidade (representada pelo CFS) é um fator prognóstico estatisticamente significativo e independente da idade. A escala configura-se como ferramenta importante para prever prognóstico e desfecho de pacientes hospitalizados com COVID-19, e pode ser melhor que escalas utilizadas previamente (como o escore SEIMC). Além disso, o uso da idade como fator prognóstico isolado deve ser desaconselhado.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

São necessários mais estudos com um número maior de pacientes e com amostra menos passível de vieses para confirmação dos dados apresentados neste trabalho. Além disso, a fragilidade possivelmente também impacta no aumento de

desfechos desfavoráveis em outras patologias, não apenas na COVID-19, porém este dado não pode ser extrapolado sem outros estudos com análise específica.

Por fim, considerando os resultados obtidos neste estudo e experiência dos diversos trabalhos realizados no HCPA durante o período crítico da pandemia da COVID-19, sugere-se que a avaliação da fragilidade seja sempre adicionada na avaliação dos pacientes em momentos de crises e de escassez de recursos.

12. REFERÊNCIAS:

1. Tahtsakal CA, Oncul A, Sevgi DY, Celik E, Ocal M, Turkkan HM, et al. Could we predict the prognosis of the COVID-19 disease? *J Med Virol* [Internet]. 2021 Apr 5;93(4):2420–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26751>
2. Ministério da Saúde do Brasil. Coronavírus Brasil: Painel Coronavírus [Internet]. [cited 2023 Mar 31]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: The COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021;76(9):920–9.
4. Tyrrell CSB, Mytton OT, Gentry S V, Thomas-Meyer M, Allen JLY, Narula AA, et al. Managing intensive care admissions when there are not enough beds during the COVID-19 pandemic: A systematic review. Vol. 76, *Thorax*. 2021. p. 302–12.
5. Vergano M, Bertolini G, Giannini A, Gristina G, Livigni S, Mistraletti G, et al. Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments in exceptional, resource-limited circumstances - Version n. 1. Posted on March, 16. *Crit Care*. 2020;24(165):1–3.
6. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl*

- J Med [Internet]. 2020 May 21;382(21):2049–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs2005114>
7. Joebges S, Biller-Andorno N. Ethics guidelines on COVID-19 triage—an emerging international consensus. Crit Care [Internet]. 2020 Dec 6;24(1):201. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02927-1>
 8. Matos RI, Chung KK. DoD COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE. 2021;4–146.
 9. Kretzer L, Berbigier E, Lisboa R, Grumann AC, Andrade J. Protocolo AMIB de alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por COVID-19. 2020;1–24.
 10. Lewis EG, Breckons M, Lee RP, Dotchin C, Walker R. Rationing care by frailty during the COVID-19 pandemic. Age Ageing [Internet]. 2021 Jan 8;50(1):7–10. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/50/1/7/5877413>
 11. Velasco IT, Brandão Neto RA, Souza HP de, Marino LO, Marchini JFM, Alencar SP JCG de PP-B. Medicina de emergência: abordagem prática. 15th ed. Manole; 2021.
 12. Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, Gould DW, Mouncey P, Shankar-Hari M, et al. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. Crit Care Med [Internet]. 2021 Jan 28;49(1):102–11. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004740>
 13. Alves JMR. Relação neutrófilo-linfócito e resposta imune como fatores de prognóstico para COVID-19. Rev Bras Análises Clínicas [Internet]. 2020;52(2):201–2. Available from: <http://www.rbac.org.br/artigos/relacao-neutrofilo-linfocito-e-resposta-imune-como-fatores-de-prognostico-para-covid-19/>

14. Eid MM, Al-Kaisy M, Regeia WAL, Khan HJ. The prognostic accuracy of neutrophil-lymphocyte ratio in covid-19 patients. *Front Emerg Med.* 2021;5(1):0–5.
15. Tomruk M, Karadibak D, Yavuzşen T, Akman T. Predictors of functional capacity in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer [Internet].* 2015 Sep 8;23(9):2747–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2639-3>
16. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Heal [Internet].* 2020 Aug;5(8):e444–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266720301468>
17. Matheson LN. The functional capacity evaluation. In: Andersson & S. Demeter & G. Smith (Eds.), editor. *Disability Evaluation.* 2nd Editio. Chicago, IL: Mosby Yearbook; 2003.
18. Pereira EEB, Santos NB dos, Sarges E do SNF. Avaliação da capacidade funcional do paciente oncogeriátrico hospitalizado . Vol. 5, *Revista Pan-Amazônica de Saúde . scielo ;* 2014. p. 37–44.
19. Rockwood K, Theou O. Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care resources. Vol. 23, *Canadian Geriatrics Journal.* 2020. p. 254–9.
20. Aliberti MJR, Szlejf C, Avelino-Silva VI, Suemoto CK, Apolinario D, Dias MB, et al. COVID-19 is not over and age is not enough: Using frailty for prognostication in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(5):1116–27.
21. Rodrigues MK, Nunes Rodrigues I, Vasconcelos Gomes da Silva DJ, De JM, Oliveira MF. Clinical Frailty Scale: Translation and Cultural Adaptation Into the Brazilian Portuguese Language. *J Frailty Aging.* 2021;10(1):38–43.

22. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. Vol. 20, BMC Geriatrics. BMC Geriatrics; 2020. p. 1–18.
23. Alsahab M, Beishon L, Brown B, Burn E, Burton JK, Cox N, et al. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multi-centre study. Age Ageing [Internet]. 2021 May 5;50(3):617–30. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/50/3/617/6128535>