



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FLÁVIO XAVIER DA SILVA

**VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE PROGNÓSTICO CIPHER PARA
MULHERES COM COMPLICAÇÕES MATERNAS GRAVES ADMITIDAS
EM UTI OBSTÉTRICA**

*EXTERNAL VALIDATION OF THE CIPHER PROGNOSTIC SCORE FOR
WOMEN WITH SEVERE MATERNAL COMPLICATIONS ADMITTED TO
OBSTETRIC ICU*

CAMPINAS
2021

FLÁVIO XAVIER DA SILVA

VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE PROGNÓSTICO CIPHER PARA
MULHERES COM COMPLICAÇÕES MATERNAS GRAVES ADMITIDAS EM
UTI OBSTÉTRICA

*EXTERNAL VALIDATION OF THE CIPHER PROGNOSTIC SCORE FOR
WOMEN WITH SEVERE MATERNAL COMPLICATIONS ADMITTED TO
OBSTETRIC ICU*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências da
Saúde na área de concentração em Saúde Materna e Perinatal.

*Doctoral Thesis presented to the Post Graduate Program of
Obstetrics and Gynecology from The School of Medical Sciences,
University of Campinas to obtain the title of Doctor in Health
Sciences, concentration area of Maternal and Perinatal Health*

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI
COORIENTADORA: LEILA KATZ

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO FLÁVIO XAVIER DA SILVA, ORIENTADO PELO
PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Silva, Flávio Xavier, 1975-
Si38v Validação externa do escore prognóstico CIPHER para mulheres com complicações maternas graves admitidas em UTI obstétrica / Flávio Xavier da Silva. – Campinas, SP: [s.n.], 2021.

Orientador: Jose Guilherme Cecatti.

Coorientador: Leila Katz.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Unidades de terapia intensiva. 2. Mortalidade materna. 3. Near miss materno. 4. Predição. 5. Gravidez de alto risco. I. Cecatti, José Guilherme, 1957-. II. Katz, Leila. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: External validation of the CIPHER prognostic score for women with severe maternal complications admitted to obstetric ICU

Palavras-chave em inglês:

Intensive Care Units

Maternal mortality

Maternal near miss

Prediction

Pregnancy, High-risk

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Jose Guilherme Cecatti [Orientador]

Renato Passini Junior

Rodolfo de Carvalho Pacagnella

Sergio Hofmeister de Almeida Martins Costa

José Geraldo Lopes Ramos

Data de defesa: 29-10-2021

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2459-7839>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3601094455566130>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NOME DO ALUNO – FLÁVIO XAVIER DA SILVA

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI

COORIENTADORA: LEILA KATZ

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI

2. PROF. DR. RENATO PASSINI JÚNIOR

3. PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

4. PROF. DR. SERGIO HOFMEISTER DE ALMEIDA MARTINS COSTA

5. PROF. DR. JOSÉ GERALDO LOPES RAMOS

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 29/10/2021

Dedico este trabalho...

*A Deus,
pela dádiva da vida, pela proteção, por ser tão bom e generoso e permitir que mais
um desafio fosse superado.*

*À minha esposa, Michelle,
pelo seu entusiasmo no desenvolvimento das minhas atividades, sempre com
carinho e paciência e o apoio para encarar com serenidade as dificuldades do
cotidiano.*

*Aos meus pais, Luiz Carlos e Socorro,
pelos seus exemplos de vida, por estarem sempre ao meu lado, pelo incentivo e
motivação em todos os momentos da minha vida, ajudando-me a superar obstáculos
e a buscar novos conhecimentos.*

*Ao meu irmão, Fábio,
pela sua amizade e companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e exemplo de mentor e pesquisador, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, a quem devo a realização deste trabalho, pela confiança, pelo apoio, pela lucidez, pelo incentivo, colaborando para que eu vencesse mais essa etapa da minha vida, orientando com paciência e competência e que nunca me permitiu almejar nada menos que grandes expectativas e sonhos durante esta iniciativa.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Leila Katz, pela inspiração constante que encontro em suas histórias de vida e nas suas práticas profissionais e pelos excelentes momentos ao seu lado que contribuíram para o meu amadurecimento pessoal e profissional.

Aos professores e amigos da Pós-graduação *stricto sensu* do DTG do CAISM, pelos ensinamentos, pelo apoio e pela fundamental contribuição na construção deste trabalho.

Aos estatistas Helymar Machado e Maria Helena, pela cuidadosa análise estatística dos dados.

À Prof^a. Rachel Hanisch, pelos ensinamentos, pelo apoio e pela essencial contribuição na dissertação dos artigos.

Ao Prof. Dr. Rodolfo Pacagnella e ao Prof. Dr. Renato Passini, por suas imprescindíveis contribuições na Qualificação, orientando o aprimoramento desta tese.

A todos que me ajudaram em situações difíceis, quando precisava de novas colaborações. Em particular ao Lúcio Gurgel.

A todas as mulheres que participaram da pesquisa. Espero que essa tese possa não apenas identificar um escore obstétrico em UTI, mas também melhorar a assistência das que necessitam dessa última janela de proteção.

RESUMO

Introdução: Estudos têm mostrado que os escores largamente usados nos cuidados intensivos têm superestimado a morbidade e a morte maternas. O modelo matemático CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk) foi desenvolvido para prever morte materna, tempo prolongado de suporte à vida (> 7 dias) e intervenções que salvam vidas nas primeiras 24 horas após admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). **Objetivo:** Validar externamente o modelo prognóstico CIPHER em gestantes e mulheres no pós-parto admitidas em UTI. **Métodos:** Foi realizada uma coorte de validação retrospectiva e prospectiva incluindo gestantes e mulheres no pós-parto até o 42º dia admitidas na UTI obstétrica de dois centros de referência no Brasil: Hospital da Mulher (CAISM) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) localizado na cidade de Campinas, estado de São Paulo, com dados coletados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2015 e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na cidade do Recife, estado de Pernambuco, com dados coletados entre 29 de outubro de 2018 e 30 de setembro de 2019. Mulheres que permaneceram na UTI por menos de 24 horas foram excluídas. Para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerado o nível de significância bicaudal de 5% com o menor erro amostral de 3%. O desfecho principal foi uma variável composta construída com informações sobre a ocorrência de morte materna ou suporte orgânico por mais de 7 dias ou intervenção para salvar vidas ou uma combinação dessas. Para avaliar o desempenho do modelo CIPHER, foi utilizada uma curva ROC (receiver operator characteristic) e uma calibração através do teste Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) de acordo com a diretriz de relatório recomendada pela declaração TRIPOD. Realizamos uma análise descritiva comparando os resultados do presente estudo com os resultados da validação interna. Também comparamos o desempenho do modelo CIPHER com os escores SOFA, APACHE II e SAPS III em prever o desfecho materno grave (DMG). Para comparar o desempenho do modelo CIPHER com os outros escores, curvas ROC foram usadas e a calibração de cada escore foi avaliada usando o teste H-L. A razão de mortalidade padronizada (SMR) foi usada para avaliar o desempenho geral de cada escore. Independente aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) foi obtida em cada hospital: Hospital da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (CAAE: 06906912.4.0000.5404) e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) (CAAE: 97753618.5.1001.5201). **Resultados:** Uma coorte de 590 mulheres foi analisada. O desfecho composto foi observado em 90 (15,2%) mulheres. Destes, 13 (2,2%) foram mortes maternas e 77 (13%) requereram um ou

mais componentes de suporte prolongado de órgãos (> 7 dias) ou intervenção para salvar vidas. Embora um ponto de corte do CIPHER $\geq 11,6\%$ tenha sido significativamente associado a uma maior probabilidade do desfecho em ambos os centros, a área sob a curva ROC do modelo CIPHER não mostrou capacidade diagnóstica significativa (AUC 0,53) e, conseqüentemente, sua calibração foi ruim (H-L $p < 0.05$). O DMG foi observado em 216 (36,6%) mulheres. Destes, 13 (2,2%) foram mortes maternas e 203 (34,4%) tiveram um ou mais critérios de near miss. A área sob a curva ROC do modelo CIPHER não mostrou capacidade diagnóstica significativa novamente (AUC 0,52). O SAPS III apresentou o melhor desempenho para predição de DMG (AUC 0,77, H-L $p > 0,05$ e SMR 0,85). **Conclusão:** Essa coorte não validou o modelo CIPHER, pois ele não teve um bom desempenho. Embora o modelo CIPHER tenha o potencial de prever desfechos maternos graves em ambientes de UTI, sugerimos fortemente a recalibração das variáveis propostas para hospitais públicos em países de baixa e média renda para melhor alinhar o modelo com as características da população relevante. Como o modelo CIPHER ainda não está pronto para uso clínico, o SAPS III deve ser considerado para a predição de DMG.

Palavras-chave: Modelo de predição de risco; Unidades de Terapia Intensiva; Mortalidade materna; Near miss.

ABSTRACT

Background: Studies have shown that scores widely used in intensive care unit (ICU) have overestimated maternal morbidity and maternal death. A proposed mathematical prognostic model, the Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk (CIPHER), was developed to predict maternal death, organ support for more than 7 days and life-saving intervention in the first 24 hours after ICU admission.

Objective: To externally validate the CIPHER prognostic model for pregnant and postpartum women admitted to the ICU.

Methods: Retrospective and prospective validation cohort was conducted including pregnant and postpartum women within 42 days of childbirth who were admitted to the obstetric ICU of two reference centres in Brazil: the Woman's Hospital (CAISM) at the University of Campinas (UNICAMP) located in the city of Campinas, state of São Paulo, with data collected between January 1st, 2013 and December 31st, 2015, and the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) located in the city of Recife, state of Pernambuco, with data collection occurring between October 29th, 2018 and September 30th, 2019. Women who stayed in the ICU for less than 24 hours were excluded. For sample size calculation, two-tailed significance level of 5% with the smallest sampling error of 3% was considered. The main outcome was a composite variable built with information of either the occurrence of maternal death or organ support for more than 7 days or life-saving intervention or a combination of these. To evaluate the performance of the CIPHER model, a receiver operator characteristic (ROC) curve was used and score calibration was assessed by Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test in line with the reporting standard recommended by the TRIPOD statement. We conducted a descriptive analysis comparing the results of the current study with the results of the internal validation. The performance of the CIPHER model was also compared to SOFA, APACHE II and SAPS III scores in predicting the severe maternal outcome (SMO). To compare the performance of the CIPHER model with the other scores, ROC curves were used and score calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test. Standardized mortality ratio (SMR) was used to assess the overall performance of each score. Independent research ethics board (REB) approval was obtained at each site: Woman's Hospital (CAISM) at University of Campinas (UNICAMP) (CAAE: 06906912.4.0000.5404) and Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) (CAAE: 97753618.5.1001.5201).

Results: A cohort of 590 women was analysed. The composite outcome was observed in 90 (15.2%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 77 (13%) required one or more component of organ support for more than 7 days or life-saving intervention. Although

a CIPHER cut-off of $\geq 11,6\%$ was significantly associated with a higher probability of the outcome in both centres, the CIPHER model's area under the curve did not show significant diagnostic ability (AUC 0.53), and consequently its calibration was poor (H-L $p < 0.05$). A SMO was observed in 216 (36.6%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 203 (34.4%) met one or more maternal near miss criteria. The CIPHER model's area under the curve did not show significant diagnostic ability again (AUC 0.52). The best performance in SMO prediction was obtained with SAPS III (AUC 0.77, H-L $p > 0.05$ and SMR 0.85). **Conclusion:** This cohort did not validate the CIPHER model, rather it did not perform well at all. Although the CIPHER model has the potential to predict severe maternal outcomes in ICU settings, we strongly suggest recalibrating the variables proposed for public hospitals in low- and middle-income countries (LMIC) to better align the model with characteristics of the relevant population. Since the CIPHER model is not ready for clinical use, the SAPS III should be considered for the prediction of the SMO.

Keywords: Risk prediction model; Intensive care units; Maternal mortality; Near miss.

ILUSTRAÇÕES

Box 1. MATHEMATICAL FORMULA OF THE CIPHER PROGNOSTIC MODEL (9)	66
FIGURE 1. ROC CURVE FOR ASSESSING THE PERFORMANCE OF THE CIPHER MODEL FOR THE EXTERNAL VALIDATION STUDY	67
FIGURE 2. CALIBRATION PLOT OF THE CIPHER MODEL DEVELOPED USING THE PREDICTED PROBABILITIES OF OUTCOME ON THE X AXIS AND THE OBSERVED PROPORTION IN EACH DECILE WITH CORRESPONDING 95% CI ON THE Y AXIS FROM A POISSON REGRESSION MODEL.....	68
FIGURE 1. COMPARISON OF RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) CURVES FOR PREDICTION OF SEVERE MATERNAL OUTCOME BY CIPHER, SOFA, APACHE II AND SAPS III.....	85

TABELAS

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION	63
TABLE 2. INCIDENCE AND DEFINITION OF MATERNAL DEATH AND MATERNAL MORBIDITIES (INTERVENTION CRITERIA GROUPED BY THE ORGAN INVOLVED). ALL OUTCOMES BY ORGAN INVOLVED REQUIRED THE USE OF LIFE-SAVING INTERVENTION FOR MORE THAN 7 DAYS TO MEET THE OUTCOME CRITERIA, EXCEPT HEMATOLOGICAL AND UTERINE SUPPORT (NOT MUTUALLY EXCLUSIVE)	64
TABLE 3. UNIVARIATE AND MULTIVARIATE ANALYSIS FOR THE RISK OF THE COMPOSITE OUTCOME	65
TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION	82
TABLE 2. SENSITIVITY, SPECIFICITY, ACCURACY AND POSITIVE LIKELIHOOD RATIO VALUES OF PREDICTIVE SCORES, FOR THE PREDICTION OF SEVERE MATERNAL OUTCOME, ACCORDING TO CUTOFF POINTS.....	83
TABLE 3. DISCRIMINATION AND CALIBRATION OF PREDICTIVE SCORES TO PREDICT SEVERE MATERNAL OUTCOME IN THE FIRST 24 HOURS AFTER ICU ADMISSION	84

ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
aPTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
AUC	<i>Area Under Curve</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BiPAP	<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CAM	Centro de Atenção da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIPHER	<i>Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DP	Desvio Padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
DUM	Data da Última Menstruação
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane of Oxygenation</i>
FiO2	Fração Inspirada de Oxigênio
FR	Frequência Respiratória
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
Hb	Hemoglobina
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets</i>
HT	Hematócrito

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
IQR	<i>Interquartile Range</i>
LB	<i>Live Birth</i>
LMIC	<i>Low- and Middle-income Country</i>
LR	<i>Likelihood Ratio</i>
MMR	<i>Maternal Mortality Ratio</i>
MNM	<i>Maternal Near Miss</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
MPM	<i>Mortality Probability Model</i>
MSI	<i>Maternal Severity Index</i>
n	Amostra
NPV	<i>Negative Predictive Value</i>
NV	Nascidos Vivos
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	Odds Ratio
PaCO₂	Pressão Arterial de Gás Carbônico
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PaO₂	Pressão Arterial de Oxigênio
PaO₂/FiO₂	Índice de Oxigenação
PAS	Pressão Arterial Sistólica

pH	Potencial Hidrogeniônico
PPV	<i>Positive Predictive Value</i>
RCP	Reanimação Cardiopulmonar
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
RMM	Razão de Mortalidade Materna
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
RR	Risco Relativo
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SBP	<i>Systolic Blood Pressure</i>
SMM	<i>Severe Maternal Morbidity</i>
SMO	<i>Severe Maternal Outcome</i>
SMR	<i>Standardized Mortality Ratio</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SO₂	Saturação de Oxigênio
SOFA	<i>Sequencial Organ Failure Assessment</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TRIPOD	<i>Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis of Diagnosis</i>
TVP	Trombose Venosa Pulmonar
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VMA	Ventilação Mecânica Assistida
VNI	Ventilação Não Invasiva
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. ARTIGO DE REVISÃO	17
1.2. DIRETRIZ DE RELATÓRIO TRIPOD	31
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. OBJETIVO GERAL.....	32
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3. MÉTODOS.....	33
3.1. DESENHO DO ESTUDO	33
3.2. LOCAL DO ESTUDO	33
3.3. PERÍODO DO ESTUDO	33
3.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
3.5. AMOSTRA	34
3.5.1. Amostragem.....	34
3.5.2. Tamanho amostral.....	34
3.6. CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES.....	34
3.6.1. Critérios de inclusão	34
3.6.2. Critério de exclusão.....	34
3.7. VARIÁVEIS.....	35
3.7.1. Independentes	35
3.7.2. Dependentes.....	39
3.7.3. Controles.....	42
3.8. COLETA DE DADOS.....	45
3.9. CONTROLE DE QUALIDADE.....	45
3.10. ANÁLISE DOS DADOS	46
3.11. ASPECTOS ÉTICOS.....	48
3.12. CONFLITOS DE INTERESSE.....	49
4. RESULTADOS	50
4.1. ARTIGO 1. PROGNOSTIC VALUE OF AN ESTIMATE-OF-RISK MODEL IN CRITICALLY ILL OBSTETRIC PATIENTS IN BRAZIL.....	50
4.2. ARTIGO 2. PREDICTING SEVERE MATERNAL OUTCOMES AMONG WOMEN ADMITTED TO OBSTETRIC INTENSIVE CARE UNIT COMPARING CIPHER PROGNOSTIC MODEL WITH OTHER SCORES	69
5. DISCUSSÃO GERAL	86
6. CONCLUSÕES.....	91
REFERÊNCIAS	92
APÊNDICES.....	96
FORMULÁRIO DE PESQUISA.....	96
FÓRMULAS DO REDCAP® PARA CÁLCULO DOS ESCORES.....	110
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARTICIPANTE)	112
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (REPRESENTANTE LEGAL)	116
TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MAIORES DE 10 ANOS E MENORES DE 18 ANOS).....	120
ANEXOS.....	122
TRIPOD CHECKLIST: PREDICTION MODEL VALIDATION.....	122
ESCALA DE COMA DE GLASGOW	123
ESCORE SOFA	124
CRITÉRIOS DE NEAR MISS MATERNO PELA OMS	125
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/IMIP	126
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UNICAMP	130

1. INTRODUÇÃO

A introdução desta tese foi transformada em uma revisão narrativa sobre o tema e foi submetida à publicação.

1.1. Artigo de Revisão

Prognostic scores for prediction of maternal near miss and maternal death after admission to an Intensive Care Unit: a narrative review

Flávio Xavier Silva, MD, MSc^{1,2}

Leila Katz, MD, PhD²

José Guilherme Cecatti, MD, PhD¹

Affiliations

1. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

2. Centro de Atenção à Mulher (CAM), Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil

E-mails:

F X Silva: flavioxs2020@gmail.com ORCID 0000-0002-2459-7839

L Katz: katzleila@gmail.com ORCID 0000-0001-9854-7917

J G Cecatti: cecatti@unicamp.br ORCID 0000-0003-1285-8445

Corresponding author:

Prof. José Guilherme Cecatti

Woman's Hospital (CAISM),

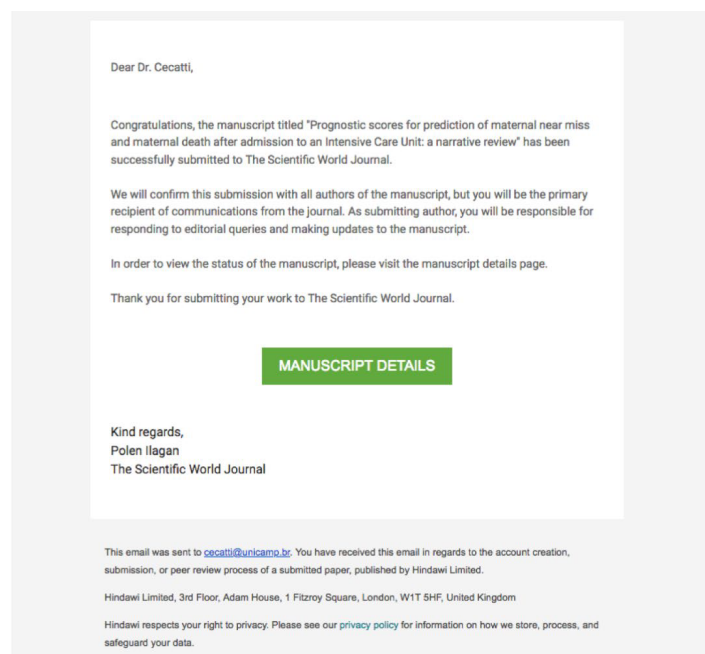
University of Campinas,

101 Rua Alexander Fleming st,

Cidade Universitária Zeferino Vaz,

Zip Code: 13083-881, Campinas, SP, Brazil.

E-mail: cecatti@unicamp.br



Abstract

Near miss morbidity and maternal death (defined as severe maternal outcomes – SMO) are the most important adverse outcomes in obstetric settings to assess delays and characteristics of health care management. Intensive care units (ICU) represent the last window of care for women who had delays in their maternal health care management, thereby reducing those adverse outcomes. Some prognostic scores widely used in ICU have been useful in guiding clinical decision-making, but several factors limit their wide applicability in the practice of obstetrics. Prediction of SMO during the critical window of ICU care could greatly improve obstetric care management. Since there is not a specific scoring system available for this purpose, the present article reviewed the feasibility of the existing ICU clinical prediction scores in predicting maternal near miss and maternal death. Our results show that all scores currently available in ICU settings fail to evaluate aspects of clinical care for pregnant and postpartum women that may be important for predicting those at high risk for adverse outcomes. Among overall existing scores, MPM II and SAPS III seem to be better for this purpose although there is limited knowledge of using them. An ideal scoring system has not yet been developed. This system should predict both outcomes (near miss morbidity and maternal death) to ensure its clinical utility in an obstetric setting. Existing models such as APACHE II predict death alone.

Introduction

It was estimated that 295,000 maternal deaths occurred worldwide in 2017, resulting in an overall maternal mortality ratio (MMR: maternal deaths per 100,000 live births) of around 211 maternal deaths per 100,000 LB (1). More than 90% of these deaths occurred in low- and middle-income countries (LMIC), as a result of complications related to pregnancy and childbirth (2). Many of these complications are preventable and treatable. Hemorrhages, hypertensive syndromes and infections are the causes that most kill and, when they do not, can result in severe health injuries (3–5). In Brazil, 1,736 maternal deaths were registered in 2019, which represents a MMR of 60 deaths per 100,000 LB, six times higher than those from high-income countries (2,6).

Prevention efforts can be successful in reducing MMR worldwide (2,3). Even though The Sustainable Development Goals, launched in 2015, included a target for reducing the global maternal mortality ratio to less than 70 per 100,000 LB by 2030 (1), progress towards this goal has been slow, with an approximate reduction of 3% per year worldwide between 2000 and 2017 as opposed to the 7% reduction per year as recommended by the World Health Organization (WHO) (1). In recent years, maternal mortality has not decreased enough in Brazil (6). High parity, the difficulty for accessing health facilities, and social and regional disparities in receiving care have been some of the challenges faced by many countries in the effort to reduce maternal death rates (2).

Maternal mortality is one of the health indicators that most clearly indicates women's social condition, considering access to health care and adequacy of the health system in responding to the needs of these women (7). Maternal death is closely associated with socioeconomic deprivations, which are difficult to alter. However, the prevention of maternal mortality is extremely sensitive to obstetric care standards and these can be modified (8–10).

Unfortunately, for each maternal death that occurs, another 20 women are likely to suffer severe health injuries (4). As many as 15 million women are estimated to be affected by maternal morbidities worldwide every year (5). Hence, while maternal mortality has been described as the “tip of the iceberg”, it constitutes the “base” but has not received adequate attention (11). Maternal morbidity is as important as maternal death in assessing delays and

characteristics of health care, as they share the same determinants and triggering conditions (10).

Maternal morbidity is a continuum from minor to “near miss” morbidity which is the most severe morbidity that occurs prior to, but does not result in, death (12). A maternal near miss case is defined as a woman who narrowly escapes death due to a complication that occurred during the pregnancy, childbirth or within 42 days of the termination of pregnancy (13). Near miss criteria were developed by the WHO to be used in either primary or tertiary level of care (14). It is based on clinical, laboratory and intervention variables (14).

Intensive care units (ICU) represent the last window of care for women who had delays in their maternal health care managements, thereby reducing maternal morbidity and mortality (15). In this context, it is essential to develop an ICU clinical prediction model with both high sensitivity and specificity to predict near miss morbidity and maternal death (16–18).

Our main aim with this article is to review the feasibility of ICU clinical prediction models in predicting maternal near miss and maternal death for pregnant and postpartum women admitted to the intensive care unit. A narrative review was performed using the Medline, Embase and SciELO databases to search literature on this matter.

Clinical prediction models

Different prediction scores have been useful in guiding clinical decision-making in a variety of settings. Some prognostic scores widely used in general intensive care units (ICU) include the APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) and MPM (Mortality Probability Model).

These scores have previously been considered for use in stratifying women in life-threatening conditions associated with pregnancy (18–23), but several factors limit their wide applicability in the practice of obstetrics. First, the physiological parameters of pregnancy are unique compared to other patient groups. Also, these scoring systems were developed in high-income populations, which may reduce their performance in other situations. Finally, diseases that are unique to pregnancy and the postpartum period (up to 42 days after

childbirth), such as eclampsia, HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy (AFLP), amniotic fluid embolism, have peculiar characteristics that, for obvious reasons, present specific clinical variations to scores developed in general medical settings (24).

Direct obstetric causes of severe maternal outcomes such as haemorrhage, hypertension and infection, are those resulting from obstetric complications during pregnancy, childbirth and the puerperium, from interventions, omissions, incorrect treatment, or from a chain of events occurring from any of the above (25). As a comparison, indirect obstetric causes are those resulting from previous existing disease or disease that developed during pregnancy and which was not due to direct obstetric causes, but which was aggravated by physiologic effects of pregnancy (26). This is important due to the knowledge that the baseline clinical conditions of women and the specific causes of morbidity can influence the performance of the score.

Different variables are evaluated by different scores. The SAPS score, which was devised by Le Gall et al. in 1984, evaluates severity of illness and predicts vital status at hospital discharge based on ICU admission data (27). It was modified to SAPS II in 1993 (21), and to SAPS III in 2005 (28). The most recent version (SAPS III) uses 20 variables: age, comorbidities, use of vasoactive drugs before ICU admission, intrahospital location before ICU admission, length of stay in the hospital before ICU admission, reason(s) for ICU admission, planned/unplanned ICU admission, surgical status at ICU admission, anatomical site of surgery, presence of infection at ICU admission and place acquired, Glasgow Coma Scale (GCS), heart rate, systolic blood pressure, serum bilirubin, body temperature, serum creatinine, leukocytes count, platelets count, arterial blood gas pH, and ventilatory support and oxygenation.

All the evidence points that SAPS II overestimates mortality in obstetric populations (29,30) and the SAPS III looks to be better for this purpose although there is limited knowledge of using it. Maternal mortality was better estimated with SAPS III (AUC 0.90, H-L $p = 0.10$, SMR 0.60) than using SAPS II (AUC 0.86, H-L $p = 0.03$, SMR 0.51) in a Colombian study (30) which compared SAPS II, SAPS III, MPM II and MPM III. However, that result might have been influenced by the fact that there was a lack of laboratory data from 161 (22.2%) women for the calculation of the SAPS III (30). In a Brazilian study, a good

performance for the prediction of severe maternal outcome, which consists of either occurrence of maternal death or near miss morbidity, was achieved using the SAPS III for direct obstetric causes of admission to an intensive care unit (AUC 0.84, H-L $p = 0.68$, SMR 0.74) (31).

The APACHE II score, which was initially designed by Knaus et al. in 1985, evaluates severity of disease based on initial values of 12 physiologic measurements, age, and previous health status (32). An increasing score is closely correlated with subsequent risk of death. The physiologic variables are temperature, heart rate, respiratory rate, mean blood pressure, oxygen saturation, white blood cell count, arterial blood gas pH, serum sodium, serum potassium, serum creatinine, hematocrit and GCS. It was modified to APACHE III in 1991 (33) and to APACHE IV in 2006 (34).

Previous studies strongly suggest that APACHE II and APACHE III overestimate mortality in pregnant and postpartum women (29,35–37). In an Argentine study, the APACHE II presented good discrimination to predict maternal death (AUC 0.88) although it overestimated mortality in patients with obstetric causes of admission and underestimated it in nonobstetric conditions (20). In another study in Brazil, APACHE II performed very well in predicting SMO in cases of obstetric haemorrhages (AUC 0.75, H-L $p = 0.31$, SMR 1.00) but overestimated it when all direct obstetric causes, i.e. hypertensive syndromes, haemorrhages, etc. were evaluated together (AUC 0.79, H-L $p = 0.92$, SMR 0.66) (31). In that study, the APACHE IV had a poor calibration in predicting SMO (AUC 0.71, H-L $p = 0.006$, SMR 0.55) (31).

However, the SOFA score, created by Vicent et al. in 1994 (22) to evaluate multiple organ dysfunction in patients with sepsis, assesses the dysfunction/organ failure in six organic systems based on the following variables: oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), platelets count, serum bilirubin (mg/dL), hypotension, GCS and serum creatinine or urine output. Since it assesses more function than specific changes, is less likely to reflect the impact of physiological changes of pregnancy and therefore it has been indicated to predict severe outcomes in obstetric populations (18,38).

The SOFA score presented good discrimination to predict severe maternal morbidity, which is the same as near miss morbidity, in a study conducted in Brazil (AUC = 0.95) although calibration was not carried out (38).

It also presented good discrimination to predict maternal death in a study conducted in Argentina (20), but calibration again was not carried out. In another Brazilian study, the best performance in SMO prediction was obtained using SOFA for the group of indirect obstetric causes (AUC 0.89, H-L $p = 0.22$, SMR 0.85) (31).

Additionally, this score was studied to be used in obstetric populations with sepsis. In a Russian study which evaluated the efficiency of APACHE II, APACHE III, SAPS II, SAPS III and SOFA for obstetric patients with sepsis, the SOFA had a good discrimination to predict a lethal prognosis for women in the postpartum period with abdominal sepsis (AUC 0.92) as well as in pregnant women with urosepsis (39). On the other hand, low concordance between the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria and SOFA was demonstrated in a Colombian study (kapa 0.016) (40).

The MODS score, designed by Marshall et al. in 1995, also assesses disfunction/organ failure in six organic systems (41). Its score is based on the following variables: pressure-adjusted heart rate, platelets count, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), serum creatinine, serum bilirubin and GCS. There is only one published study using MODS for obstetric population which compared MODS, Obstetric-Specific Sepsis (SOS), APACHE II, SOFA and SAPS II to predict mortality only in obstetric population with sepsis (42). In that study, it was the best score to predict mortality in the obstetric population (AUC 0.83) but calibration was not carried out (42).

The MPM II score, performed by Lemeshow et al in 1993, evaluates vital status at hospital discharge, and is based on initial values of 15 variables: age, coma or deep stupor, heart rate, systolic blood pressure, chronic renal insufficiency, cirrhosis, metastatic neoplasm, acute renal failure, cardiac dysrhythmia, cerebrovascular incident, gastrointestinal bleeding, intracranial mass effect, cardiopulmonary resuscitation prior to admission, mechanical ventilation, medical or unscheduled surgery admission (43). After 24 hours in ICU, additional 8 variables are included: coma or deep stupor at 24 hours, creatinine, confirmed infection, mechanical ventilation, partial pressure of oxygen, prothrombin time, urine output and vasoactive drugs (43). It was updated to MPM III in 2005 (44).

There is only one published article about the use of the MPM II model in obstetric populations. The MPM II was strongly related to mortality in obstetric care patients in a Colombian study (AUC 0.86, H-L $p = 0.57$, SMR = 0.88) (30) which compared SAPS II, SAPS III, MPM II and MPM III in predicting maternal mortality.

Obstetric prediction models

Such scoring systems have been used in order to facilitate the prediction of adverse outcomes in obstetric populations. An application of World Health Organization near miss criteria resulted in the development of a Maternal Severity Index (MSI), which is an evaluation of an existing set of near miss criteria rather than a prediction model (24). In addition, the Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk (CIPHER) model was developed in a critical care population of moderate size ($n = 769$), and outcomes were predominantly (88.6%) from low- and middle-income country settings. Results from the internal validation study (45) showed that CIPHER had good discriminatory power (AUC 0.82 95% CI 0.81 to 0.84) and good calibration (slope of 0.92 95% CI 0.91 to 0.92 and intercept of -0.11 95% CI -0.13 to -0.08) in the first 24 hours after ICU admission for maternal death and organ support for more than 7 days or acute life-saving interventions. However, independent external validation is required as a subsequent step before this score can be recommended for widespread use in clinical practice (45).

Two separate multivariable models were developed in Great Britain for the prediction of acute hospital mortality (AUC 0.96, Brier score 0.01), and death or prolonged ICU length (AUC 0.80, Brier score 0.123) with a large cohort of 15480 women (46). In spite of the large database, the generation of this prediction model is limited by the low outcome rate (near miss cases were not considered) and lack of current validation in low- and middle-income countries where conditions such as hypertensive complications are more predominant (46).

All scores currently available in ICU settings fail to evaluate aspects of clinical care for pregnant and postpartum women that may be important for predicting those at high risk for adverse outcomes. First, having undergone a previous operation is not well defined by all scores. For instance, an elective

caesarean section for breech presentation has very different clinical implications than a hysterectomy for haemorrhage even though they are both defined as a previous operation. This aspect must be better defined to be used in obstetric settings. Second, the ideal score must increase in both hypertension and hypotension to include eclampsia. Actually, these scores prioritise hypotension. Finally, some variables that are included in these scores, like serum sodium, are not routinely evaluated in obstetric settings.

Conclusion

There has been a clearly expressed need for an accurate prediction model in critically ill maternal populations. Overall scores available in ICU settings fail to evaluate aspects of clinical care for pregnant and postpartum women that may be important for predicting those at high risk for adverse outcomes. Among overall existing scores, MPM II and SAPS III look to be better for this purpose although there is limited knowledge of using them. The ideal score must predict both outcomes (near miss morbidity and maternal death) in order to make it more clinically useful in an obstetric setting than a model such as APACHE II which predicts death alone.

Data Availability

There are no data associated with this review.

Conflicts of Interest

The authors report no conflict of interests at all.

Ethical aspects

This review does not involve human subjects and therefore there is no need of ethical approval.

Authors' contributions

FXS, LK and JGC discussed the topic and had the idea for the review. FXS performed the literature search and drafted the first version of the manuscript. All authors read, made amendments and agreed on the final version to be submitted.

Funding Statement

There was no specific grant to this manuscript that was written under the activities performed by the authors in their daily institutional work.

References

- 1- World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary [WHO website]. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>. Accessed September 20, 2021.
- 2- World Health Organization. Maternal mortality [WHO website]. 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. Accessed September 20, 2021.
- 3- Adeoye IA, Ijarotimi OO, Fatusi AO. What are the factors that interplay from normal pregnancy to near miss maternal morbidity in a Nigerian tertiary health care facility? *Health Care Women Int*. 2015;36(1):70–87. doi: 10.1080/07399332.2014.943839.
- 4- Chowdhury ME, Ahmed A, Kalim N, Koblinsky M. Causes of maternal mortality decline in Matlab, Bangladesh. *J Heal Popul Nutr*. 2009;27(2):108–23. doi: 10.3329/jhpn.v27i2.3325.
- 5- Koblinsky M, Chowdhury ME, Moran A, Ronsmans C. Maternal morbidity and disability and their consequences: neglected agenda in maternal health. *J Heal Popul Nutr*. 2012;30(2):124–30. doi: 10.3329/jhpn.v30i2.11294.
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações em Saúde/Estatísticas Vitais [DATASUS website]. <https://www2.datasus.gov.br>. Accessed March 31, 2021.
- 7- Maine D. *Safe Motherhood Programs: Options and Issues*. New York: Columbia University; 1991.
- 8- World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. Mother-baby package: implementing safe motherhood in countries: practical guide [WHO website]. 1996. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63268>.
- 9- Loudon I. Obstetric care, social class, and maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6547):606–8. doi: 10.1136/bmj.293.6547.606.
- 10- Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Haddad SM, Costa ML, et al. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicentre cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:159. doi: 10.1186/1471-2393-14-159.
- 11- Fortney JA, Smith JB. Family Health International. The base of the Iceberg: Prevalence and Perceptions of Maternal Morbidity in Four Developing Countries. The Maternal Morbidity Network. 1997. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnacg698.pdf. Accessed April 17, 2021.
- 12- Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, Brown ML, Simonson L, Driscoll CA, et al. The continuum of maternal morbidity and mortality: factors associated with severity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):939–44. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.099.
- 13- Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss -- towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(3):287–96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.007.
- 14- World Health Organization. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health [WHO website]. 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1. Accessed September 20, 2021.

- 15- Soares FM, Pacagnella RC, Tunçalp Ö, Cecatti JG, Vogel JP, et al. Provision of intensive care to severely ill pregnant women is associated with reduced mortality: Results from WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150:346–353. doi: 10.1002/ijgo.13241.
- 16- You WB, Chandrasekaran S, Sullivan J, Grobman W. Validation of a scoring system to identify women with near-miss maternal morbidity. *Am J Perinatol.* 2013;30(1):21–4. doi: 10.1055/s-0032-1321493.
- 17- Rulisa S, Umuziranenge I, Small M, van Roosmalen J. Maternal near miss and mortality in a tertiary care hospital in Rwanda. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:203. doi: 10.1186/s12884-015-0619-8.
- 18- Jain S, Guleria K, Suneja A, Vaid NB, Ahuja S. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score for evaluating outcome among obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):332–6. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.005.
- 19- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
- 20- Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, Moseinco M, Lapadula J, Zakalik G, et al. Characteristics, Outcomes, and Predictability of Critically Ill Obstetric Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1887–97. doi: 10.1097/CCM.0000000000001139.
- 21- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/Noth American Multicenter Study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.270.242957.
- 22- Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10. doi: 10.1007/BF01709751.
- 23- Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):673–89. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.042.
- 24- Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One.* 2012;7(8):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0044129.
- 25- World Health Organization, UNFPA, UNICEF and Mailman School of Public Health. Averting Maternal Death and Disability (AMDD). Monitoring emergency obstetric care: a handbook [WHO website]. 2009. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241547734/en/> Accessed September 21, 2021.
- 26- Adeniran AS, Ocheke AN, Nwachukwu D, Adewole N, Ageda B, Onile T, et al. Non-obstetric causes of severe maternal complications: a secondary analysis of the Nigeria Near-miss and Maternal Death Survey. *BJOG.* 2019;126 Suppl 3:41–48. doi: 10.1111/1471-0528.15623.
- 27- Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med.* 1984;12(11):975–7. doi: 10.1097/00003246-198411000-00012.
- 28- 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 Med.* 2005;31:1345–55. doi: 10.1007/s00134-005-2763-5.
- 29- Hazelgrove JF, Price C, Pappachan VJ, Smith GB. Multicenter study of obstetric admissions to 14 intensive care units in southern England. *Crit Care Med.* 2001;29(4):770–5. doi: 10.1097/00003246-200104000-00016.
 - 30- Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo AJ, Miranda J, Mendoza R, Dueñas-Castel C, Bourjeily G. Comparison of severity-of-illness scores in critically ill obstetric patients: a 6-Year retrospective cohort. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1047–54. doi: 10.1097/CCM.0000000000000124.
 - 31- Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Costa ML, Souza RT, do Valle CR, Sousa MH et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU. *Crit Care Med.* 2019;47(2):136–43. doi: 10.1097/CCM.0000000000003549.
 - 32- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
 - 33- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100(6):1619–36. doi: 10.1378/chest.100.6.1619.
 - 34- Zimmerman J, Kramer A, McNair D, Malila F. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1297–310. doi: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0.
 - 35- Harrison DA, Penny JA, Yentis SM, Fayek S, Brady AR. Case mix, outcome and activity for obstetric admissions to adult, general critical care units: a secondary analysis of the INARC Case MIX Programme Database. *Crit Care.* 2005;9 (Suppl 3):S25–S37. doi: 10.1186/cc3542.
 - 36- Lapinsky SE, Hallett D, Collop N, Drover J, Lavercombe P, Leeman M, et al. Evaluation of standard and modified severity of illness scores in the obstetric patient. *J Crit Care.* 2011;26(5):535.e1-535.e7.
 - 37- Karnad DR, Lapsia V, Krishnan A, Salvi VS. Prognostic factors in obstetric patients admitted to an Indian care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1294–9. doi: 10.1097/01.ccm.0000128549.72276.00.
 - 38- Oliveira-Neto A, Parpinelli MA, Cecatti JG, Souza JP, Sousa MH. Sequential organ failure assessment score for evaluating organ failure and outcome of severe maternal morbidity in obstetric intensive care. *Scientific World Journal.* 2012;1–8. doi: 10.1100/2012/172145.
 - 39- Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Denisova EA. [Validity of APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis]. *Anesteziol Reanimatol.* 2012;(6):55–7.
 - 40- Escobar MF, Nasner D, Hurtado CF, Fernández PA, Echavarria MP. Characterization of obstetric patients with sepsis identified by two diagnostic scales at a fourth-level clinic in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(1):71–76. doi: 10.1002/ijgo.12580.
 - 41- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23(10):1638–52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007.
 - 42- Aarvold ABR, Ryan HM, Magee LA, von Dadelszen P, Fjell C, Walley KR.

- Multiple Organ Dysfunction Score Is Superior to the Obstetric-Specific Sepsis in Obstetrics Score in Predicting Mortality in Septic Obstetric Patients. *Crit Care Med.* 2017;45(1):e49–57. doi: 10.1097/CCM.0000000000002018.
- 43- Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA.* 1993;270(20):2478–86.
- 44- Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: An updated Mortality Probability Admission Model (MPM₀ III). *Crit Care Med.* 2007;35(3):827-35. doi: 10.1097/01.CCM.0000257337.63529.9F.
- 45- Payne BA, Ryan H, Bone J, Magee LA, Aarvold AB, Ansermino JM, et al. Development and internal validation of the multivariable CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk) clinical risk prediction model. *Crit Care.* 2018;22(1):1–13. doi: 10.1186/s13054-018-2215-6.
- 46- Simpson NB, Shankar-Hari M, Rowan KM, Cecconi M, von Dadelszen P, Huning EY-S, et al. Maternal Risk Modeling in Critical Care - Development of a Multivariable Risk Prediction Model for Death and Prolonged Intensive Care. *Crit Care Med.* 2020;48(5):663–672. doi: 10.1097/CCM.0000000000004223.

1.2. Diretriz de relatório TRIPOD

Para facilitar a padronização do atual estudo de validação externa, foi utilizada a diretriz de relatório recomendada pelo Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis of Diagnosis (TRIPOD). Seu checklist inclui itens como: título, abstract, introdução, métodos, discussão e outras informações (Anexo 1) (1).

Entre os critérios definidos para validação de um modelo, segundo a diretriz de relatório TRIPOD, temos: avaliação do desempenho (discriminação e calibração) e a comparação com outros modelos de predição (1).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Validar externamente o modelo multivariável prognóstico CIPHER para predição de morte e/ou morbidade near miss em gestantes e puérperas admitidas em unidade de terapia intensiva em dois centros de referência no Brasil.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar o poder de discriminação e calibração e analisar individualmente cada variável do modelo CIPHER, comparando o desempenho obtido no estudo atual com os resultados do estudo primário na validação interna em prever o desfecho morte materna e/ou o tempo de suporte à vida por mais de sete dias e/ou intervenções que salvam vidas;
- Confrontar o desempenho do CIPHER com os escores SOFA, APACHE II e SAPS III nas primeiras 24 horas de admissão em prever morte materna e/ou morbidade near miss.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de validação externa de escore prognóstico com dois componentes: o primeiro com delineamento de uma coorte retrospectiva e o segundo, de uma coorte prospectiva.

3.2. Local do estudo

O estudo foi realizado em dois centros de referência no Brasil: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) localizado na cidade de Campinas, estado de São Paulo, e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na cidade do Recife, estado de Pernambuco.

3.3. Período do estudo

A coleta de dados foi realizada no CAISM de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2015 e no IMIP foi realizada de 29 de outubro de 2018 a 30 de setembro de 2019.

3.4. População do estudo

Foram incluídas no estudo gestantes e mulheres no pós-parto até o 42º dia admitidas na UTI obstétrica das instituições envolvidas por qualquer complicação clínica ou obstétrica grave que permaneceram por pelo menos 24 horas.

3.5. Amostra

3.5.1. Amostragem

Foi obtida uma amostra não probabilística, de conveniência, consecutiva, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, de todas as gestantes e puérperas até o 42º dia elegíveis ao estudo.

3.5.2. Tamanho amostral

O parâmetro utilizado para o cálculo do tamanho amostral, baseado no primeiro estudo do CIPHER, foi a prevalência do desfecho morte materna, tempo prolongado de suporte à vida (≥ 7 dias) e intervenções que salvam vidas nas UTI (16,5%) (2). Considerando um nível de significância bicaudal de 5% e o menor erro amostral de 3%, seriam necessárias 589 mulheres para evidenciar diferenças entre os grupos. Foram coletadas 281 no CAISM e 309 no IMIP, totalizando 590 casos.

3.6. Critérios para seleção dos participantes

3.6.1. Critérios de inclusão

- Gestante ou puérpera até 42 dias de pós-parto;
- Admissão em unidade de terapia intensiva obstétrica por qualquer complicação clínica e/ou obstétrica.

3.6.2. Critério de exclusão

- Período menor que 24 horas após entrada na UTI.

3.7. Variáveis

3.7.1. Independentes

3.7.1.1. Modelo CIPHER – escore que prediz em porcentagem o risco de suporte à vida por mais de sete dias, intervenções que salvam vidas e morte materna que foi calculado através de uma fórmula matemática específica com as variáveis como expressa abaixo (2):

- **Fórmula matemática do modelo CIPHER:**

$\text{logit}(p) = 3,087 + [-1,912 \times 10^{-5}(\text{idade materna}^3)] + [-0,776 (\text{história cirúrgica positiva nas últimas 24h de admissão})] + [-0,138(\text{escala de coma de Glasgow})] + [-7,123 \times 10^{-3}(\text{pressão arterial sistólica})] + [-0,319(\text{potássio sérico})] + [1,373 \times 10^{-4}(\text{sódio sérico}^2)] + [4,934 \times 10^{-3}(\text{bilirrubina sérica})] + [4,673 \times 10^{-3}(\text{creatinina sérica})] + 1,584 \times 10^{-2}(\text{TTPA}) + [-0,570(\text{pH do gás sanguíneo arterial})]$

$\text{logit}(p) = \ln [p/(1-p)] = C$

onde C é o valor obtido da fórmula de CIPHER acima.

Então a probabilidade de risco é p dada por:

$p = \exp(C) / [1 + \exp(C)]$

ou seja: $p = 2,7182^C / [1 + 2,7182^C]$

E escore de CIPHER em % é:

$\text{CIPHER} = 2,7182^C / [1 + 2,7182^C] \times 100$

- Idade materna - variável correspondendo à idade da mulher em anos no momento de sua seleção para entrar no estudo, coletada do prontuário;
- Realização de procedimento cirúrgico nas últimas 24 horas - informação sobre o histórico de procedimento cirúrgico eletivo ou de urgência, incluindo a

cesárea, nas últimas 24 horas antes da admissão na UTI obtida do prontuário.

Foi categorizada em sim ou não;

- Escala de coma de Glasgow - escore utilizado para avaliação à beira do leito do comprometimento do nível de consciência, marcador clínico da lesão cerebral aguda (3). Criado em 1976, é baseado na avaliação clínica da abertura ocular, resposta verbal e resposta motora do paciente (Anexo 2) (4). O pior escore nas primeiras 24 horas de admissão encontrado no prontuário foi usado;
- Pressão arterial sistólica - pressão arterial máxima em mmHg medida com esfigmomanômetro após três minutos de repouso com o braço a nível do coração. Nas gestantes, a medida deve ser realizada com a paciente sentada ou em decúbito lateral esquerdo (5). A maior pressão arterial sistólica registrada nas primeiras 24 horas de admissão foi usada. Foi obtida no registro de sinais vitais da enfermagem;
- Tempo de tromboplastina parcial ativada - teste laboratorial da via intrínseca da cascata de coagulação (fatores VII, IX, XI e XII) em segundos (6). O pior valor encontrado nas primeiras 24 horas de admissão no fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- Creatinina sérica - teste bioquímico que mede a creatinina plasmática em $\mu\text{mol/l}$. A creatinina é um aminoácido composto, derivado da creatina e liberado no plasma em taxa relativamente constante. A creatinina sérica é usada como padrão ouro para avaliar a função renal e para o manejo de pacientes com insuficiência renal crônica e lesão renal aguda (7). O valor mais alto nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;

- Bilirrubina sérica - teste bioquímico que mede a bilirrubina total plasmática em $\mu\text{mol/l}$. A bilirrubina é o produto final da quebra do heme da globina. A bilirrubina sérica é usada para avaliar a função hepática, função biliar e graus de hemólise (8). O valor mais alto nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- Potássio sérico - teste bioquímico que mede o potássio plasmático em mmol/l . O potássio é o cátion mais abundante no fluido intracelular e desempenha um papel fundamental na manutenção da função celular. O potássio sérico é utilizado para avaliar o equilíbrio hidroeletrolítico (9). O valor mais baixo nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- Sódio sérico - teste bioquímico que mede o sódio plasmático em mmol/l . O sódio é o cátion encontrado principalmente no meio extracelular e sua concentração plasmática afeta o volume celular. O sódio sérico é utilizado para avaliar a osmolaridade sanguínea (10). O valor mais baixo nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- pH na gasometria - teste laboratorial que mede o pH sanguíneo. O pH é o potencial químico dos íons de hidrogênio. No plasma é representado pela equação de Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pk} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{S \times \text{PCO}_2}$. É usado para avaliar o equilíbrio acidobásico sanguíneo (11). O valor mais baixo nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado.

3.7.1.2. Escore SOFA – escore que avalia o funcionamento orgânico e prediz o risco de morte em porcentagem (Anexo 3) (12). É baseado nas seguintes variáveis:

- Índice de oxigenação - índice que avalia as trocas gasosas ao nível alveolar pulmonar. Ele é calculado através da seguinte fórmula: $\frac{PaO_2}{FIO_2}$ (razão entre a tensão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio) (13). O pior valor nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- Contagem de plaquetas - teste hematológico que mede o número de plaquetas por mm^3 . Plaquetas são fragmentos citoplasmáticos, em forma de disco, não nucleados, derivados do megacariócito e sua principal função é parar uma hemorragia após uma lesão vascular (14). O valor mais baixo nas primeiras 24 horas de admissão obtido do fluxograma de exames do prontuário foi usado;
- Bilirrubina sérica - como acima, em mg/dL;
- Pressão arterial média - é a pressão motriz da perfusão tecidual. A pressão arterial média é calculada pela fórmula $\frac{PAD \times 2 + PAS}{3}$ em mmHg (15). O valor mais baixo nas primeiras 24 horas de admissão encontrada no prontuário foi usado;
- Escala de coma de Glasgow - como acima;
- Creatinina sérica - como acima, em mg/dL.

3.7.2. Dependentes

3.7.2.1. Morbidade near miss: condição de uma mulher que quase morreu, mas sobreviveu a uma complicação que ocorreu durante a gravidez, parto ou até 42 dias de puerpério. É baseada em critérios clínicos, laboratoriais e de intervenções (Anexo 4), mas operacionalmente utilizaremos apenas as intervenções que salvam vidas (16):

- Ventilação não invasiva (VNI) - técnica de assistência ventilatória com pressão positiva através de máscara facial (17). O tempo de uso em dias, exceto quando após anestesia geral, obtido no prontuário foi usado;
- Ventilação mecânica assistida (VMA) - técnica de suporte ventilatório de pacientes entubados (18). O tempo de uso em dias, exceto quando após anestesia geral, obtido no prontuário foi usado;
- Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) - técnica de suporte extracorpórea à vida para pacientes com insuficiência cardíaca e pulmonar que são irresponsivos às técnicas terapêuticas convencionais (19). O tempo de uso em dias obtido no prontuário foi usado;
- Posição prona - posição em decúbito ventral, com a cabeça virada lateralmente e os braços colocados paralelamente ao corpo. É usada em pacientes em ventilação mecânica assistida com diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo grave ou com índice de oxigenação ≤ 150 (20). O uso ou não da referida posição, obtido no prontuário, foi usado;
- Droga vasoativa - fármaco de ação rápida que apresenta efeito hemodinâmico e é administrado por via endovenosa. Produz efeito vasoconstrictor (aumento da resistência vascular periférica e da PAM) ou vasodilatador (redução da pressão

arterial), dependendo da classe, e necessita de monitorização em UTI. Exemplo de vasoconstritores: noradrenalina e adrenalina. Exemplo de vasodilatadores: nitroprussiato e nitroglicerina (21,22). O tempo de uso em dias, obtido no prontuário médico, foi usado;

- Inotrópico positivo - fármaco de ação rápida que apresenta efeito hemodinâmico e é administrado por via endovenosa. Produz aumento da força de contratilidade cardíaca, aumentando o débito cardíaco e a PAM. Exemplo de inotrópico positivo: dobutamina (21). O tempo de uso em dias, obtido no prontuário médico, foi usado;
- Hemodiálise - técnica que remove rapidamente os solutos sanguíneos através de uma membrana semipermeável usando um gradiente de concentração transmembrana (23). O tempo de uso em dias, obtido no prontuário médico, foi usado;
- Transplante hepático - técnica cirúrgica que permite a transferência de parte ou de todo o fígado de uma pessoa para outra. É o tratamento de escolha para pacientes com cirrose, doença descompensada, insuficiência hepática aguda e câncer hepatocelular nos critérios de Milan (24). A realização ou não do referido procedimento, obtido no resumo de alta, foi usado;
- Transfusão de cinco ou mais unidades de concentrado de hemácias - componente sanguíneo contendo exclusivamente hemácias, de grupo sanguíneo compatível ou heterogrupo, administrado por via endovenosa; É o tratamento com a finalidade de preservar o transporte de oxigênio no contexto de uma concentração reduzida de hemoglobina (25). O uso ou não de cinco ou mais bolsas do referido componente, obtido no prontuário, foi usado;

- Manejo para elevada pressão intracraniana - pressão relacionada à acomodação do cérebro, fluido cérebro-espinhal e sangue no crânio. Quando maior do que 15 mmHg é considerada elevada pressão intracraniana. O tratamento da hipertensão intracraniana consiste em medidas gerais: elevação da cabeceira, controle da glicemia, da temperatura, do sódio sérico, do nível de hemoglobina, da saturação de oxigênio, da volemia, da pressão arterial e sedação; medidas de primeira linha: drenagem do fluido cérebro-espinhal, osmoterapia, sedação aumentada e agente paralítico; e medidas de segunda linha: hipotermia moderada, craniectomia descompressiva e coma barbitúrico (26). O tempo de uso em dias, obtido no prontuário médico, foi usado;
- Histerectomia por hemorragia pós-parto ou infecção – técnica cirúrgica para retirada do útero que pode ser total com a retirada do útero e colo uterino ou subtotal com a retirada apenas do útero em um contexto de hemorragia pós-parto ou infecção puerperal. A realização ou não do referido procedimento, obtido no resumo de alta, foi usado.

3.7.2.2. Morte materna – óbito da mulher durante a gestação ou até o 42º dia de puerpério, independente da duração ou da localização da gravidez, devido a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gravidez ou por medidas em relação a ela, porém não devida a causas acidentais ou incidentais (27). A presença ou ausência do referido desfecho, obtido no prontuário médico, foi usado.

3.7.3. Controles

3.7.3.1. Demográficas

- Cor da pele - é o sentimento de pertencimento a um grupo racial ou étnico, decorrente de construção social, cultural e política. É baseada na classificação racial do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) de 1991 que tem como diretriz o fato de a coleta de dados se basear na autodeclaração. Ou seja, a pessoa escolhe, de um rol de cinco itens (branco, preto, pardo, amarelo e indígena) em qual deles se aloca (28). Informação coletada no prontuário;
- Estado civil - situação conjugal, conforme registrado no prontuário, podendo ser solteira, casada, divorciada, viúva ou união consensual;
- Peso - quantidade de massa corpórea em quilos medida em balança, indicando o peso da paciente no momento que ingressou no estudo ou logo que foi possível;
- Altura - tamanho medido em antropômetro vertical, em centímetros, indicando a estatura da mulher no momento que ingressou no estudo ou logo que foi possível;
- Índice de massa corpórea (IMC) - medida que indica o grau de obesidade da mulher. A fórmula para se chegar a esse valor é $\frac{\text{peso}}{\text{altura}^2}$;
- Número de consultas no pré-natal - número de consultas realizadas durante a gravidez, na rede pública ou privada de saúde, segundo constava no cartão pré-natal;
- Número de gestações - número de vezes que a mulher ficou grávida, incluindo a atual, encontrado no prontuário médico;
- Paridade - número de vezes que a mulher pariu, excluindo o parto atual, encontrado no prontuário médico.

3.7.3.2. Relacionadas à admissão da UTI

- Razão para admissão na UTI - motivo pelo qual a mulher foi encaminhada à UTI, segundo constava no prontuário, podendo ser obstétrica ou não obstétrica. Os critérios para admissão na UTI foram os adotados pelo American College of Critical Care Medicine e pela Society of Critical Care (29). Razões para admissão obstétrica incluíram: choque, hemorragia pós-parto, cardiomiopatia periparto, embolia por líquido amniótico, edema agudo do pulmão secundário a pré-eclâmpsia, eclâmpsia, aborto séptico, outras complicações sépticas, trauma cirúrgico. Razões para admissão não obstétrica incluíram: arritmia cardíaca, derrame pericárdico, edema pulmonar cardiogênico, hipertensão pulmonar, parada cardíaca, pneumonia, insuficiência respiratória ou parada respiratória, obstrução/perfuração gastrointestinal, cetoacidose diabética, trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), infecção grave com sepse. Se existiu mais de uma causa, foi considerada a de pior prognóstico;
- Momento da admissão – Período em que a mulher foi internada em relação ao parto, podendo ser anteparto ou pós-parto; Informação coletada do prontuário;
- Idade gestacional na admissão na UTI - em semanas completas, calculada a partir da data da última menstruação (DUM), desde que conhecida ou confiável, confirmada pelo primeiro exame ecográfico. Quando a paciente não soube referir a DUM e/ou houve discordância com o exame ultrassonográfico, a datação da gestação foi realizada com base na primeira ultrassonografia;
- Transferência para UTI interna - Encaminhamento da mulher para outra UTI dentro do mesmo hospital em que ela estava internada, podendo ser UTI clínica, cirúrgica ou de transplante. Informação coletada no resumo de alta;

- Transferência para UTI externa – Encaminhamento da mulher para outra UTI de outro hospital. Informação coletada do prontuário;
- Tempo de permanência na UTI - Tempo decorrido entre a admissão e a alta da UTI em horas. Informação coletada no resumo de alta.

3.7.3.3. Relacionadas aos desfechos gestacionais

- Natimorto - feto com idade gestacional maior que 22 semanas e com peso igual ou superior a 500 gramas que foi expulso após morte intrauterina ou durante o trabalho de parto na gravidez atual (30). Informação encontrada no prontuário;
- Aborto - feto com idade gestacional de até 22 semanas e com peso inferior a 500 gramas que foi expulso após morte intrauterina ou durante o trabalho de abortamento na gravidez atual (30). Informação encontrada no prontuário;
- Neomorto precoce - feto nascido vivo e que veio a falecer antes de sete dias completos de vida (31). Informação encontrada no prontuário;
- Tipo de parto - forma do término da gestação que será categorizada em vaginal ou cesariana, conforme encontrado no prontuário médico;
- Peso ao nascimento - quantidade de massa corpórea em gramas medido em balança, indicando o peso do recém-nascido conforme registrado no prontuário.

3.8. Coleta de dados

No CAISM, foi utilizado um banco de dados já coletado em um formulário eletrônico do banco de dados *online* REDCap® (Research Electronic Data Capture) que constituiu a porção retrospectiva do estudo. Esse banco de dados foi construído para o estudo de validação interna do CIPHER, embora apenas poucas pacientes participaram daquele estudo. Ele contém as seguintes variáveis: idade materna, idade gestacional, antecedentes de morbidades clínico-cirúrgicas, momento da internação na UTI, o local onde se encontrava a mulher e o tempo de permanência hospitalar antes da admissão na UTI. Também foram coletadas variáveis fisiológicas maternas, exames laboratoriais, intervenções realizadas na UTI e sinais de gravidade clínica, assim como o tempo de permanência e o desfecho da internação na UTI. O tamanho da amostra foi atingido com a porção prospectiva deste estudo, o que pode explicar as diferenças de cronograma entre os diferentes centros.

No IMIP, as mesmas variáveis foram coletadas também no REDCap® (Apêndice 1). Algumas variáveis foram acrescentadas como o número de consultas de pré-natal, desfechos perinatais e algumas intervenções que salvam vidas (ventilação não invasiva, ECMO, posição prona, transplante hepático e manejo para pressão intracraniana elevada). Esses dados extras foram posteriormente pesquisados para complementar o banco do CAISM no setor de informática do CAISM.

3.9. Controle de qualidade

Os critérios adotados no CAISM e no IMIP foram os mesmos. O formulário foi pré-testado com dez mulheres que preenchiam os critérios de inclusão. Os instrumentos foram enumerados e criou-se uma listagem dos participantes da pesquisa. Durante a

coleta, foram adotados procedimentos para controle de qualidade como revisão das fichas preenchidas e avaliação aleatória dos prontuários.

Pelo fato de não ser rotina a coleta de gasometria arterial para todas as admissões, a relação PaO_2/FIO_2 foi eventualmente substituída pela relação entre a saturação periférica de oxigênio e a fração inspiratória de oxigênio (SpO_2/FIO_2). Essa substituição foi previamente validada por outros pesquisadores (32).

A avaliação do sistema neurológico pela escala de coma de Glasgow não foi realizada para os casos mantidos em sedação contínua. Nessas situações, foi utilizado valor normal da variável para efeitos de cálculo dos escores (33).

Os dados foram digitados e armazenados à medida que eram coletados. Houve checagem da digitação e correção das incongruências. As informações em falta nos prontuários foram pesquisadas em outras fontes, como o banco de dados laboratoriais do hospital, cartões de pré-natal e documentos de transferência. Não ocorreu coleta específica de exames para realização dos escores.

Para o cálculo dos escores, foram construídas fórmulas matemáticas no banco de dados *online* REDCap® (Apêndice 2). Os valores obtidos das fórmulas foram equivalentes aos resultados das calculadoras CIPHER model clinical calculator e MEDCalc (www.medcalc.com) (2).

3.10. Análise dos dados

A unidade de estatística do CAISM, seguindo um plano de análises preparado pela equipe de pesquisa, realizou a análise dos dados. Para análise estatística, foram utilizados os programas computacionais SAS versão 9.2 e Stata versão 12.

Inicialmente para avaliação da incidência dos desfechos, utilizamos as frequências do óbito da mulher durante a gestação ou até o 42º dia de puerpério, do

suporte à vida por mais de sete dias e de intervenções que salvam vidas classificadas de acordo com os sistemas orgânicos (34).

Para comparação das características basais dos grupos com e sem os desfechos, foram utilizados para as variáveis categóricas os testes Qui-quadrado de associação e Exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para as variáveis numéricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Adotou-se o nível de significância de 5% (35).

As relações entre cada variável do CIPHER com os desfechos foram avaliadas realizando-se análise de regressão logística com modelos univariado e multivariado com os respectivos odds ratios e intervalos de confiança de 95% (36,37).

A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, assim como a razão de verossimilhança e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para os dois centros onde o estudo foi realizado (38).

Uma curva ROC (receiver operator characteristic) também foi usada para mostrar o contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade, ajudando a identificar onde está o melhor ponto de corte do CIPHER (39). A calibração do modelo foi feita através do teste Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) que comparou o risco previsto do desfecho ao CIPHER com o desfecho atual (40).

O desempenho do modelo CIPHER foi avaliado através do poder de discriminação e calibração de acordo com a diretriz de relatório recomendada pela declaração TRIPOD (Anexo 1) (39). O poder de discriminação foi obtido pela área sob a curva (AUC) ROC (41), classificado como ruim ($AUC < 0,69$), aceitável ($AUC 0,7 - 0,79$), bom ($AUC 0,8 - 0,89$) e excelente ($AUC \geq 0,9$) (42,43). Uma boa calibração implica em valor de H-L $p > 0,05$ (43,44). Fizemos uma análise descritiva comparando os resultados do estudo atual com os resultados da validação interna.

E por fim, foi comparado o desempenho do modelo CIPHER com os escores SOFA, APACHE II e SAPS III em prever near miss e morte materna que constituem a categoria de Desfecho Materno Grave para tornar a validação mais prática. Inicialmente pensávamos que o SOFA era o escore “Gold Standard” para comparação com o CIPHER. Após os resultados, resolvemos incluir também o SAPS III e o APACHE II. As áreas sob a curva ROC, bem como suas respectivas calibrações, foram comparadas (39). A avaliação do desempenho geral de cada escore considerou a razão entre os desfechos observados em relação aos desfechos previstos pelo escore, conhecida como standardized mortality ratio (SMR) (45).

3.11. Aspectos éticos

A presente pesquisa atende aos postulados da Declaração de Helsinque revisada em Fortaleza, Brasil, em 2013 e segue os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466 de 2012) para pesquisa em seres humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP em 04 de maio de 2015 (CAAE: 06906912.40000.5404) para o estudo de validação interna do CIPHER (Anexo 5) e no IMIP em 24 de outubro de 2018 (CAAE: 97753618.5.1001.5201) para o estudo atual (Anexo 6). A pesquisa só teve início após sua aprovação e o cronograma foi devidamente cumprido.

Todas as pacientes avaliadas prospectivamente foram informadas sobre os objetivos e métodos do estudo e só foram incluídas aquelas que autorizaram, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 3), e no caso das menores de 18 anos, com autorização do responsável legal, assinando o TCLE (Apêndice 4) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice 5). As pacientes que estavam inconscientes ou sedadas só foram incluídas após autorização

do responsável legal, assinando o TCLE. Ficou claramente resguardado o direito de qualquer paciente ou representante legal se recusar a autorizar a participação no estudo, sendo assegurada a garantia de tratamento para todas as pacientes, independentemente de sua participação.

3.12. Conflitos de interesse

Esta pesquisa está livre de conflitos de interesse particular ou institucional. O material necessário para pesquisa foi adquirido com recursos do próprio pesquisador.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo 1. Prognostic Value of an Estimate-of-Risk Model in Critically Ill Obstetric Patients in Brazil

Flávio X Silva, MD, MSc^{1,2}
 Mary A Parpinelli, MD, PhD¹
 Antonio F de Oliveira-Neto, MD, PhD¹
 Carolina R do Valle, MD, MSc¹
 Renato T Souza, MD, PhD¹
 Maria L Costa, MD, PhD¹
 Mario D T Correia, MD, PhD²
 Leila Katz, MD, PhD²
 Beth Payne, MD, PhD³
 Helen Ryan, MBBChBAO, CCFP⁴
 Peter von Dadelszen, MBChB, DPhil⁵
 José G Cecatti, MD, PhD¹

Affiliations

- 1- *Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
- 2- *Centro de Atenção à Mulher (CAM), Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil*
- 3- *School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, Canada*
- 4- *Department of Family Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada*
- 5- *Department of Women and Children's Health, School of Life Course Sciences, King's College London, London, UK*

Corresponding author:

Prof. José Guilherme Cecatti

Woman's Hospital (CAISM), University of Campinas, 101 Rua Alexander Fleming st, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Zip Code: 13083-881, Campinas, SP, Brazil.

E-mail: cecatti@unicamp.br

Acknowledgement

The authors thank Rachel Hanisch for English proof editing and Helymar da Costa Machado and Maria Helena Sousa for assisting with the statistical analysis.

This project was performed using only internal sources of financing from the institutions and researchers involved.

De: **The Green Journal** <em@editorialmanager.com>
Date: ter., 5 de out. de 2021 às 11:55
Subject: URGENT: MS Number ONG-21-1375R1—Open Access Question - [EMID:158b935e391a6f21]
To: Jose Guilherme Cecatti <cecatti@unicamp.br>

CC: ds Shields@greenjournal.org

RE: Manuscript Number ONG-21-1375R1

Prognostic Value of the Collaborative Integrated Pregnancy High Dependency Estimate of Risk (CIPHER) Model in Critically Ill Obstetric Patients in Brazil

Dear Dr. Cecatti:

Your revised manuscript has been evaluated and discussed on the editors' conference call. We are pleased to tell you that it has been accepted for publication in Obstetrics & Gynecology.

Authors whose manuscripts have been accepted for publication have the option to pay an article processing charge and publish open access. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. An information sheet is available at <http://links.lww.com/LWW-ES/A48>. In addition, the cost for publishing an article as open access can be found at <https://wkauthorservices.edmgr.com/open-access/hybrid.html>

Within 24 hours, please "reply all" to this email and indicate if you would like to publish open access or if you would like to publish via the traditional route (ie, article is available to subscribers, no article processing charge). YOUR ARTICLE WILL NOT BE SUBMITTED TO PRODUCTION UNTIL WE HEAR FROM YOU.

If you would like your submission to be open access, please complete the following steps:

1. A License to Publish (LTP) form must be completed for your submission to be made open access. Please download the form from <http://links.lww.com/LWW-ES/A49>, sign it, and return it by attaching it to this email. Please note, in order to select the Gold or Green route, the funder must be listed in the drop-down menu on page 4. If the funder is not listed there, select "This Schedule B is inapplicable to the work" on page 5, and your article will be published under a CC BY NC ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>). If you have any questions about completing the form, please contact the Editorial Office at obgyn@greenjournal.org.
2. Upon acceptance of your submission, you will receive an Open Access Publication Charge letter from the Journal's Publisher, Wolters Kluwer, and within instructions on how to submit any open access charges. The email will be from publicationservices@copyright.com with the subject line "Please Submit Your Open Access Article Publication Charge(s)".

Thank you for your prompt attention to this matter. We look forward to receiving your response within 24 hours.

Sincerely,
The Editorial Office, Obstetrics & Gynecology

Precis

The Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk (CIPHER) prognostic model was not predictive of risk of death, prolonged organ support or life-saving intervention among critically ill patients in Brazil.

Abstract

Objective: To externally validate the Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk (CIPHER) prognostic model for pregnant and postpartum women admitted to the intensive care unit (ICU).

Methods: A retrospective and a prospective validation study was conducted at two reference centres in Brazil. A composite outcome was defined as maternal death or need for prolonged organ support (> 7 days) or acute life-saving intervention. To evaluate the performance of the CIPHER model, a receiver operator characteristic (ROC) curve was used and score calibration was assessed by Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test. We conducted a descriptive analysis comparing the results of the current study with the results of the model development study.

Results: A total of 590 women were included. The composite outcome was observed in 90 (15.2%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 77 (13%) required one or more component of organ support or life-saving intervention. The CIPHER model's area under the curve did not show significant predictive ability (AUC 0.53 95% confidence interval (CI) 0.46 to 0.60), and consequently its calibration was poor (H-L $p < 0.05$).

Conclusion: The CIPHER model for prediction of mortality and need for interventions in critically ill obstetric patients did not perform well in our Brazilian population. Different predictors of morbidity and mortality may need to be used for patients receiving care in public hospitals in low- and middle-income countries.

BACKGROUND

Different prediction scores have been useful in guiding clinical decision-making in a variety of settings. Some prognostic scores widely used in intensive care units (ICU) include the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS). Application of these scoring systems to pregnant women with life-threatening conditions has been considered (1–7), but several factors limit their wide applicability in obstetric populations. First, the physiological parameters of pregnancy are unique compared to non-pregnant adults. Also, these scoring systems were developed in high-income populations, which may reduce their performance in other situations (8).

A proposed mathematical prognostic model, the Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk (CIPHER) model, was developed in an obstetric population originating from 11 countries, including six low- and middle-income countries (LMIC) (9,10). Results from the internal validation study (9) showed that CIPHER had good discriminatory power and good calibration in the first 24 hours after ICU admission for maternal death and organ support for more than 7 days or acute life-saving intervention. This work is of relevant importance considering the need for an internationally useful score for obstetric population.

The aim of this study was to evaluate the predictive capability of the CIPHER prognostic model (9) for pregnant and postpartum women admitted to the intensive care unit at two reference centres in Brazil.

METHODS

This study was conducted at two referral obstetric centres in Brazil: The Woman's Hospital (CAISM) at the University of Campinas (UNICAMP) located in the city of Campinas, state of São Paulo, with data collected between January 1st, 2013 and December 31st, 2015, and the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) located in the city of Recife, state of Pernambuco, with data collection occurring between October 29th, 2018 and September 30th, 2019. Both units are academic tertiary centers.

The study population consisted of pregnant and postpartum women within 42 days of childbirth who were admitted to the obstetric ICU in the participating institutions for at least 24 hours. Women who stayed in the ICU for less than 24 hours were excluded. Participants at CAISM were collected retrospectively and participants at IMIP were collected prospectively.

At CAISM, a database had been previously built on the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web platform to enter data for all ICU patients. Patients previously entered in this database were included as a retrospective cohort for the current study. This database was originally built for initial CIPHER model development (9), although only 12 patients were included in that study. The remainder of the sample size was obtained with prospective enrollment at IMIP.

The CIPHER model predicts the risk of prolonged organ support (> 7 days) or acute life-saving intervention and maternal death, expressed as a percentage (9). The CIPHER model was calculated using a specific mathematical formula based on the following 10 variables: maternal age, surgical status in the 24 hours preceding ICU admission (including cesarean deliveries, laparotomies and hysterectomies), systolic blood pressure (SBP), Glasgow Coma Scale (GCS) score, activated partial thromboplastin time (aPTT), serum creatinine, serum bilirubin, serum potassium, serum sodium, and arterial blood gas pH (**Box 1**) (9). The highest CIPHER score obtained within the first 24 hours of admission was used.

The main outcome was a composite of maternal death, organ support for more than 7 days, or life-saving intervention. Organ support and life-saving interventions included in our primary composite were the same as those used for the original study in which the CIPHER model was developed (9), and are also used as a surrogate for severe maternal morbidity defined by the World Health Organization (WHO) (11,12). Specifically, organ support outcomes included (1) respiratory (continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP), or invasive ventilation); (2) cardiac (inotrope or vasopressor use); (3) continuous renal replacement therapy for acute renal failure (hemodialysis); (4) hepatic (liver transplantation and other management of hepatic failure (for example, ventilatory and circulatory support), management of elevated intracranial pressure, medical therapies for hepatitis B

virus (for example, lamivudine), and anticoagulation for Budd-Chiari syndrome); (5) hematologic (transfusion of at least 5 units of blood products); (6) neurological (Glasgow Coma Scale score of less than 10); or (7) uterine (uncontrollable hemorrhage or infection leading to hysterectomy).

Maternal death was defined as the death of the woman during pregnancy or up to 42 days postpartum, regardless of the duration or location of the pregnancy, due to any cause related to or aggravated by the pregnancy or measures related to the pregnancy, but not due to accidental or incidental causes (13). If the participant's state of consciousness was compromised by the effect of residual anesthesia or use of sedation, the normality parameter evaluated by Glasgow Coma Scale was used (14).

We collected information on marital status, weight, body mass index, number of prenatal visits, number of pregnancies, number of deliveries, the reason for admission to the ICU, timing of admission (antepartum or postpartum), gestational age at ICU admission, transfer to external ICU, length of ICU stay, stillbirth, early miscarriage and early neonatal death (from birth up to the seventh day of life).

A single case report form built in the REDCap platform was used at both IMIP and CAISM sites for standardization of data collection. The form was piloted with ten women who met the inclusion criteria prior to initiation of data collection. Each patient's clinical and laboratory data were collected from medical records retrospectively for CAISM and prospectively (during the period of hospital stay) for IMIP. Quality control procedures for the data were performed by double independent abstraction of information from clinical records.

There was ongoing verification of data entry and correction of inconsistencies. Missing information in medical records was searched for in other sources, such as the hospital's laboratory database, prenatal care booklets and clinical documentation at the time of transfer. Data were obtained for every woman for the calculation of the probability of the primary outcome using the CIPHER model.

For statistical analysis, SAS version 9.2 and the Stata version 12 programs were used. For comparison of baseline characteristics of groups with and without the composite outcome, the Chi-square test was used for categorical

variables, and the Fisher's exact test was used for expected values less than five. The Mann-Whitney test was used for numerical values given a non-normal distribution of variables. A significance level of 5% was adopted.

Relationship between each variable in the CIPHER model and the composite outcome was evaluated by performing logistic regression analysis with univariable and multivariable models with reporting of odds ratios and 95% confidence intervals.

A receiver operator characteristic (ROC) curve was used to show the counterbalance between sensitivity and specificity (15). Score calibration was assessed by Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test that compared the predicted risk of outcome based on the CIPHER score with the occurrence of actual outcome (16).

The performance of the CIPHER model was evaluated according to the power of discrimination and calibration in line with the reporting standard recommended by the TRIPOD statement (15). The power of discrimination was obtained by the area under curve (AUC) ROC (17), classified as poor ($AUC < 0.69$), acceptable ($AUC 0.7 - 0.79$), good ($AUC 0.8 - 0.89$) and excellent ($AUC \geq 0.9$) (18,19). A good calibration implies value of H-L $p > 0.05$ (19,20). We conducted a descriptive analysis comparing the results of the current study with the results of the initial model development study.

Independent research ethics board (REB) approval for the prospective portion of the study was obtained at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) (CAAE: 97753618.5.1001.5201). All prospectively enrolled patients were informed of the objectives and methods of the study and only those who provided written consent were included. The retrospective data collection was considered exempt from requiring a written informed consent; however, the protocol had IRB approval at CAISM.

RESULTS

Over the study period, 994 women were admitted to the obstetric ICU at both centers. Of these, 404 were excluded because they were gynecologic patients ($n = 146$), stayed for less than 24 hours within the ICU ($n = 240$) or were more than 42 days postpartum ($n = 18$). Therefore, a cohort of 590 women was analysed.

Characteristics of the study population are presented in **Table 1**, comparing women with and without the composite outcome, as previously defined. Most of the women with the composite outcome were older, had a lower BMI and were admitted for obstetric reasons. Furthermore, they more often had a vaginal birth, were admitted to the ICU in the postpartum period for longer and suffered a greater number of perinatal deaths. The composite outcome was observed in 90 (15.2%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 77 (13%) required one or more organ support or life-saving intervention. The most common life-saving intervention outcome was a hysterectomy for uncontrollable hemorrhage or infection which occurred before the ICU admission or during the ICU stay (**Table 2**).

Results of univariable and multivariable logistic regression analyses to study the relationship between the CIPHER variables and the composite outcome are shown in **Table 3**. According to the results of the multivariable analyses, maternal age, surgical history in the preceding 24 hours, systolic blood pressure, Glasgow score and arterial pH were significantly associated with the outcome. Women with the highest risk of outcome were those with older age (3.9% increased risk per year), a surgical history (3.6 times increased risk), lower systolic blood pressure (2.7% increased risk per 1 mmHg decrease), lower Glasgow Coma Score (22.7% increased risk per one point decrease) and lower pH (60% increased risk per 0.1-unit decrease).

The CIPHER model had poor predictive capability for our primary composite outcome (AUC 0.53 95% CI 0.46 to 0.60) (**Figure 1**), and consequently its calibration was also poor (H-L 16.7, $p = 0.03$) (**Figure 2**). The performance was poor compared with the AUC in the initial model development study in which the AUC was 0.84 (95% CI 0.83-0.85) was found.

DISCUSSION

The CIPHER model had poor predictive capability in our population. These findings differ from the initial CIPHER model development study (9) in which an AUC of 0.82 was found. We had only three (0.5%) cases with CIPHER $\geq$ 50%, which was the best cut-off to predict the primary composite in the development study. In the initial study conducted by Payne et al. (9), there were

59 (7.6%) cases with CIPHER $\geq 50\%$ and 39 (66%) of them had the composite outcome. Additionally, the number of deaths in the internal validation study was 59 (7.7%) whereas we had only 13 (2.2%), which suggests that our population had less severe outcomes (9).

The observed difference in predictive capability between the initial study and our study may be due to the fact that the majority (57.6%) of the composite outcomes from the internal validation study came from one country, Pakistan (9). It is possible that characteristics of the clinical setting in Pakistan differed from the present setting in Brazil, such as the finding of more septic obstetric patients requiring ICU admissions. In addition, there could be differences between settings for the two studies regarding the threshold for ICU admission, chronic underlying medical conditions and the availability of hospital resources.

Most of the women with the composite primary outcome were admitted for obstetric reasons. Hysterectomy was the most common life-saving intervention, totalling 50 (8.5%) hysterectomies, whereas in the model development study only 16 (2%) hysterectomies were performed (9). In contrast, in the model development study, women with the composite outcome were more frequently admitted for non-obstetric reasons (74.8%) and the need for respiratory support was the most common life-saving intervention (73%). We speculate that our patients had more obstetric causes for ICU admission, which may explain the increased hysterectomy rate. This intervention, in turn, may have protected them from other organ dysfunctions. Emergency obstetric hysterectomy is recognized as a life-saving intervention responsible for reducing maternal mortality related to both hemorrhage and infection (21–23). Notably, our study was performed in two obstetric ICUs, while the original study was performed predominantly in general ICUs perhaps prioritizing the admission of non-obstetric severe cases.

Only five of the ten CIPHER model variables were significantly associated with the primary outcome in multivariable analyses: maternal age, surgical history, systolic blood pressure, Glasgow Coma Score and arterial pH. Two of these variables (GCS and arterial pH) were strongly associated with maternal death in the Maternal Severity Index developed in Brazil (8). Blood pressure was associated with severe maternal morbidity with an AUC 0.90 (95%

CI 0.74 to 1.0) in another Brazilian study (24) which evaluated the performance of the SOFA score applied in cases of severe maternal morbidity. However, the Maternal Severity Index does not predict severe maternal outcomes and the CIPHER model was developed to fill this gap.

Although the primary outcome occurred more frequently at IMIP than at CAISM, there was not a significant difference between the centers in the performance of the CIPHER model. As both centers are public hospitals and have obstetric ICU, their populations likely had similar characteristics. In addition, both of these centers are tertiary care referral centers, which might mean that patients were promptly treated and arrived at the ICU in less severe conditions than in non-tertiary settings, thereby reducing observed maternal death events (25).

Vaginal birth was associated with the primary composite outcome. These births probably occurred in settings where assistance could be precarious due to incomplete obstetric teams or absence of protocols in the setting of acute complications. Lower BMI was also associated with the outcome, which may be noteworthy as anemia, which is more common among underweight woman, exacerbates the effects of hemorrhage and may lead to higher rates of blood transfusion and hysterectomy (26,27).

Limitations of this study include the lower rate of adverse outcomes observed compared to the expected rate based on the prevalence of adverse outcomes in the model development study. This was probably due to the differences between populations of both studies.

This was intended to be an external validation study of the CIPHER model to using data from two obstetric centers in Brazil. However, this cohort did not validate the CIPHER model, rather it did not perform well at all resulting in poor predictive capability. Although the CIPHER model has the potential to predict maternal death and severe maternal morbidity in ICU settings, it may not be relevant for populations in LMIC. Evaluation of the predictive capability of the CIPHER model in other settings will help determine if the model can be used as a clinical tool to optimize resources and reduce operational costs by more efficiently identifying critically ill pregnant and postpartum women at highest risk for adverse outcomes.

References

1. Jain S, Guleria K, Suneja A, Vaid NB, Ahuja S. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score for evaluating outcome among obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):332–6. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.005
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
3. Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, Moseinco M, Lapadula J, Zakalik G, et al. Characteristics, Outcomes, and Predictability of Critically Ill Obstetric Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1887–97. doi: 10.1097/CCM.0000000000001139
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29
5. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/Noth American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.270.242957
6. Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10. doi: 10.1007/BF01709751
7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638–52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007
8. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One*. 2012;7(8):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0044129
9. Payne BA, Ryan H, Bone J, Magee LA, Aarvold AB, Ansermino JM, et al. Development and internal validation of the multivariable CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk) clinical risk prediction model. *Crit Care*. 2018;22(1):1–13. doi: 10.1186/s13054-018-2215-6
10. Aarvold ABR, Ryan HM, Magee LA, von Dadelszen P, Fjell C, Walley KR. Multiple Organ Dysfunction Score Is Superior to the Obstetric-Specific Sepsis in Obstetrics Score in Predicting Mortality in Septic Obstetric Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(1):e49–57. doi: 10.1097/CCM.0000000000002018
11. Witteveen T, de Koning I, Bezstarosti H, van den Akker T, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW. Validating the WHO Maternal Near Miss Tool in a high-income country. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):106–11. doi: 10.1111/aogs.12793
12. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:287–96. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.01.007
13. Ameh CA, Adegoke A, Pattinson RC, van den Broek N. Using the new ICD-

- MM classification system for attribution of cause of maternal death — a pilot study. *BJOG*. 2014;121(Suppl.4):32–40. doi: 10.1111/1471-0528.12987.
14. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 1 -- interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest*. 2012;141(1):245–52. doi: 10.1378/chest.11-0330
 15. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the Performance of Prediction Models. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–38. doi: 10.1097/EDE.0b0113e3181c30fb2
 16. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM. Assessing calibration of prognostic risk scores. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1692–706. doi: 10.1177/0962280213497434
 17. Fisher JE, Bachman LM, Jaescke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29:1043–51. doi: 10.1007/s00134-003-1761-8
 18. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the fit of the Model. In: *Applied Logistic Regression*, Third Edition. Wiley; 2013; 153–225.
 19. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2010.
 20. Lemeshow S, Hosmer Jr DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115:92–106. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113284
 21. Zhang Y, Yan J, Han Q, Yang T, Cai L, Fu Y, et al. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage: A 12-year review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8443. doi: 10.1097/MD.00000000000008443
 22. Chawla J, Arora D, Paul M, Ajmani SN. Emergency Obstetric Hysterectomy: a Retrospective Study from a Teaching Hospital in North India over Eight Years. *Oman Med J*. 2015;30(3):181–6. doi: 10.5001/omj.2015.39
 23. Daskalakis G, Anastasakis E, Papantoniou N, Mesogitis S, Theodora M, Antsaklis A. Emergency obstetric hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):223–7. doi: 10.1018/00016340601088448
 24. Oliveira-Neto A, Parpinelli MA, Cecatti JG, Souza JP, Sousa MH. Sequential organ failure assessment score for evaluating organ failure and outcome of severe maternal morbidity in obstetric intensive care. *Scientific World Journal*. 2012;1–8. doi: 10.1100/2012/172145
 25. Soares FM, Guida JP, Pacagnella RC, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, et al. Use of Intensive care Unit in Women with Severe Maternal Morbidity and Maternal Death: Results from a National Multicenter Study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(3):124–32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708095>
 26. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan W, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*. 2017;318(18):1777–86. doi: 10.1001/jama.2017.16191
 27. Schummers L, Hutcheon J, Bodnar L, Lieberman E, Himes K. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes by Prepregnancy Body Mass Index: A Population-Based study to Inform Prepregnancy Weight Loss Counseling. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):133–43. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591

Table 1. Characteristics of the study population

Patient Characteristics		Women with no outcome (n = 500)	Women with outcome (n = 90)	p
		Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	
Demographics				
Age (years)		27 (22-33)	29 (23-36)	0.046
Marital status	Married	373 (74.6)	70 (77.7)	0.800
	Single	110 (22.0)	17 (18.8)	
	Missing	17 (3.4)	3 (3.3)	
BMI (Kg/m²)		29 (25-33)	25 (21-29)	<0.001
Number of prenatal visits	< 6	300 (60.0)	45 (50.0)	0.138
	≥ 6	150 (30.0)	31 (34.4)	
	Missing	50 (10.0)	14 (15.5)	
Number of pregnancies		2 (1-3)	2 (1-3)	0.157
Number of births		1 (0-2)	1 (0-2)	0.395
Details of ICU admission				
Reason for admission	Obstetric*	345 (69.0)	67 (74.4)	0.049
	Non-obstetric**	137 (27.4)	16 (17.7)	
	Both	15 (3.0)	5 (5.5)	
	Missing	3 (0.6)	2 (2.2)	
Timing of admission	Antepartum	180 (36.0)	14 (15.5)	<0.001
	Postpartum	292 (58.4)	75 (83.3)	
	Missing	28 (5.6)	1 (1.1)	
Gestational age (weeks) at ICU admission (only for women admitted antepartum)		30 (25-34)	25 (16-34)	0.134
External ICU Transfer (yes)		4 (0.8)	1 (1.1)	0.564
Length of ICU stay (hours)		63 (40-109)	102 (75-253)	<0.001
Pregnancy outcomes				
Early pregnancy loss < 22 weeks	Yes	9 (2.0)	3 (3.4)	0.492
	Missing	43 (9.7)	11 (12.6)	
Livebirth	Yes	352 (81.1)	62 (73.8)	0.082
	No (Stillbirth)	27 (6.2)	11 (13.1)	
	Missing	55 (12.6)	11 (13.1)	
Early neonatal death	Yes	15 (3.0)	9 (10.0)	0.008
	Missing	93 (18.6)	17 (18.8)	
Mode of birth	Vaginal	87 (20.0)	24 (28.5)	0.046
	Caesarean	318 (73.2)	59 (70.2)	
	Missing	29 (6.6)	1 (1.1)	
Still pregnant at hospital discharge	Yes	57 (11.4)	3 (3.3)	0.009
	Missing	28 (5.6)	1 (1.1)	

Abbreviations: *IQR* Interquartile range, *BMI* Body mass index

*Obstetric reasons for admission included shock, massive postpartum haemorrhage, peripartum cardiomyopathy, acute pulmonary oedema secondary to preeclampsia, eclampsia, septic abortion, other septic maternal complications and surgical trauma.

**Non-obstetric reasons for admission included cardiac arrhythmia, cardiogenic pulmonary oedema, pulmonary hypertension, cardiac arrest, pneumonia, respiratory failure, gastrointestinal perforation/obstruction, diabetic ketoacidosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and severe infection with sepsis.

reasons are not mutually exclusive

Table 2. Incidence and definition of maternal death and maternal morbidities (intervention criteria grouped by the organ involved). All outcomes by organ involved required the use of life-saving intervention for more than 7 days to meet the outcome criteria, except hematological and uterine support (not mutually exclusive)

Outcomes	Definition	n* (%) Total (n = 590)
Maternal death	Death during or within 42 days of delivery	13 (2.2)
Organ support	Includes any of components independent of women's survival	
Respiratory	Need for CPAP, BiPAP or invasive ventilation	17 (2.9)
Cardiovascular	Need for use of inotropes or vasopressors	3 (0.5)
Renal	Haemodialysis for acute renal injury/failure	2 (0.3)
Hepatic	Liver transplantation. Other management of hepatic failure include ventilatory and circulatory support, management of elevated intracranial pressure and renal failure, medical therapies for hepatitis B virus (lamivudine); anticoagulation for Budd-Chiari syndrome	1 (0.1)
Haematological	Massive transfusion of ≥ 5 units of blood products	28 (4.7)
Neurological	GCS < 10	2 (0.3)
Uterine	Uncontrollable haemorrhage or infection leading to life-saving hysterectomy	50 (8.5)
Total women with the composite outcome		90 (15.2)

Abbreviation: GCS Glasgow Coma Scale

* Not mutually exclusive

Table 3. Univariate and multivariate analysis for the risk of the composite outcome

Patient Characteristics	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
Maternal age (years)	1.03 (0.99-1.06)	1.04 (1.00-1.08)
Medical operation in preceding 24 hours (yes)	3.35 (2.08-5.39)	3.56 (2.03-6.23)
Highest systolic blood pressure (mmHg)	0.98 (0.97-0.99)	0.97 (0.96-0.99)
Lowest score at the Glasgow Coma Scale	0.73 (0.64-0.83)	0.77 (0.66-0.90)
Lowest arterial blood gas pH	0.32 (0.24-0.44)	0.40 (0.29-0.56)
Highest aPTT	1.03 (1.01-1.05)	1.02 (0.99-1.04)
Highest serum potassium	1.20 (0.83-1.74)	0.88 (0.56-1.38)
Highest serum sodium	1.03 (0.96-1.10)	1.04 (0.96-1.13)
Highest creatinine	1.02 (0.99-1.04)	1.02 (0.99-1.05)
Highest bilirubin	1.09 (1.02-1.16)	1.03 (0.94-1.12)

Abbreviations: *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *aPTT* Activated Partial Thromboplastin Time
 Values in bold mean they are significant.

Box 1. Mathematical formula of the CIPHER prognostic model (9)

$$\text{logit}(p) = 3.087 + [-1.912 \times 10^{-5}(\text{maternal age})^3] + [-0.776 (\text{positive surgical status within 24h of admission})] + [-0.138 (\text{Glasgow Coma Scale score})] + [-7.123 \times 10^{-3} (\text{systolic blood pressure})] + [-0.319 (\text{serum potassium})] + [1.373 \times 10^{-4} (\text{serum sodium})^2] + [4.934 \times 10^{-3} (\text{serum bilirubin})] + [4.673 \times 10^{-3} (\text{serum creatinine})] + 1.584 \times 10^{-2} (\text{aPTT}) + [-0.570 (\text{Arterial Blood Gas pH})]$$

$$\text{logit}(p) = \ln [p/(1-p)] = C$$

Where C is the value obtained from the CIPHER formula above.

So, p is the risk probability given by:

$$p = \exp(C) / [1 + \exp(C)]$$

$$\text{that is: } p = 2.7182^C / [1 + 2.7182^C]$$

And the CIPHER score in % is:

$$\text{CIPHER} = 2.7182^C / [1 + 2.7182^C] \times 100$$

Maternal age (years); surgical status (Y/N); Glasgow Coma Scale score (ordinal units); systolic blood pressure (mmHg); serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$); serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)

Figure 1. ROC curve for assessing the performance of the CIPHER model for the external validation study

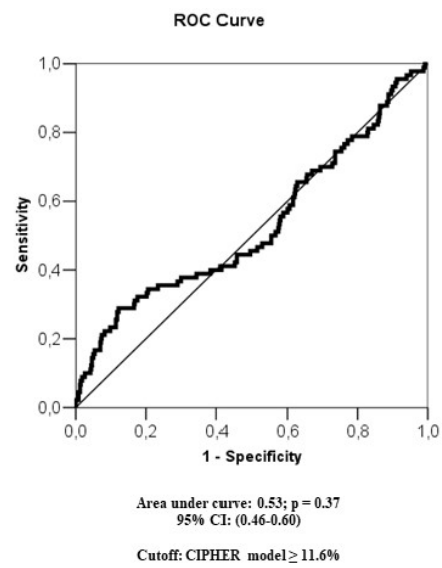
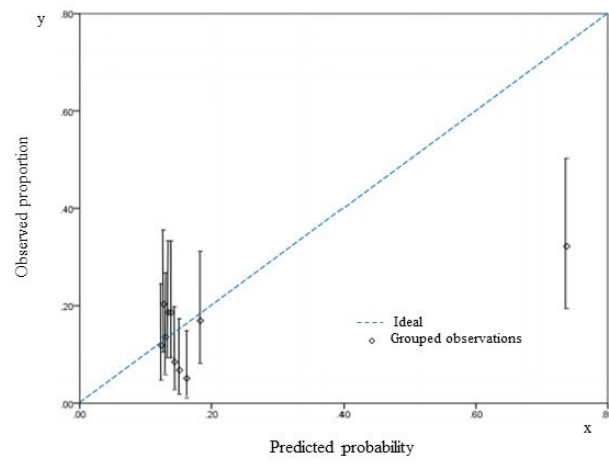


Figure 2. Calibration plot of the CIPHER model developed using the predicted probabilities of outcome on the x axis and the observed proportion in each decile with corresponding 95% CI on the y axis from a Poisson regression model



4.2. Artigo 2. Predicting severe maternal outcomes among women admitted to obstetric intensive care unit comparing CIPHER prognostic model with other scores

Flávio X Silva, MD, MSc^{1,2}

Mary A Parpinelli, MD, PhD¹

Antonio F Oliveira-Neto, MD, PhD¹

Carolina R do Valle, MD, MSc¹

Renato T Souza, MD, PhD¹

Maria L Costa, MD, PhD¹

Mario D T Correia, MD, PhD²

Leila Katz, MD, PhD²

José G Cecatti, MD, PhD¹

Affiliations

1- Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

2- Centro de Atenção à Mulher (CAM), Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil

Corresponding author:

Prof. José Guilherme Cecatti

Woman's Hospital (CAISM),

University of Campinas,

101 Rua Alexander Fleming st,

Cidade Universitária Zeferino Vaz,

Zip Code: 13083-881, Campinas, SP, Brazil.

e-mail: cecatti@unicamp.br

Synopsis: The SAPS III score should be considered for the prediction of Severe Maternal Outcome and the CIPHER model is not ready for clinical use.

De: International Journal of Gynecology & Obstetrics <em@editorialmanager.com>

Date: qui., 16 de set. de 2021 às 08:59

Subject: A manuscript number has been assigned - IJG-D-21-01418

To: Jose Guilherme Cecatti <cecatti@unicamp.br>

Dear Prof. Cecatti,

Your submission entitled "Predicting severe maternal outcomes among women admitted to obstetric intensive care unit comparing CIPHER prognostic model with other scores" has been assigned the following manuscript number: IJG-D-21-01418.

You will be able to check on the progress of your paper by logging in to Editorial Manager as an author.

The URL is <https://www.editorialmanager.com/ijg/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

IJGO Editorial Office

International Journal of Gynecology and Obstetrics

Follow on Twitter: @IJGOLive

Abstract

Objective: To compare the performance of the CIPHER model in predicting maternal death and near miss morbidity (Severe Maternal Outcome – SMO) with SOFA, APACHE II and SAPS III scores. **Methods:** A retrospective and a prospective cohort was conducted at two reference centres in Brazil. To compare the performance of the CIPHER model with the other scores in predicting SMO, receiver operating characteristic (ROC) curves were used and score calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test. Standardized mortality ratio (SMR) was used to assess the overall performance of each score. **Results:** A cohort of 590 women was analysed. A SMO was observed in 216 (36.6%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 203 (34.4%) met one or more maternal near miss criteria. The CIPHER model's area under the curve did not show significant diagnostic ability (AUC 0.52), and consequently its calibration was poor (H-L $p < 0.05$). The SAPS III had the best performance (AUC 0.77, H-L $p > 0.05$ and SMR 0.85). **Conclusion:** The SAPS III score should be considered for the prediction of SMO and the CIPHER model needs to be recalibrated considering the local specificities of maternal morbidities and related life-saving procedures.

Keywords: Risk prediction model, Intensive care units, Maternal mortality, Near miss.

BACKGROUND

Several scores have been employed in ICU settings to predict death in obstetric populations and have met with varying degrees of success (1). The SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) and the APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) scores were designed using physiological variables and therefore tend to overestimate mortality in this population (2–4). The SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) model was proposed using a function impairment score for organs or systems (5) and, since it assesses more function than specific changes, is less likely to reflect the impact of physiological changes of pregnancy (6,7). However, diseases that are unique to pregnancy and the postpartum period (up to 42 days after childbirth), such as eclampsia, HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy, amniotic fluid embolism, have peculiar characteristics that present specific clinical variations to scores developed in general medical settings (8).

General scoring methods developed in non-obstetrical patients in ICU settings generally fail to evaluate obstetric outcomes. The CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency) model is a novel approach to addressing the prediction of both maternal death and the need for life-saving organ support especially developed for the obstetric population (9). Some other prediction models, such as the APACHE II, only predict death. The CIPHER was developed in an obstetric population consisting of women from 11 countries, including six LMIC, to predict the need for life-saving organ support and maternal death in the first 24 hours after ICU admission. In the development study, it showed a good performance for any one of the following outcomes: maternal death, organ support for more than seven days or life-saving intervention or a combination of these (AUC 0.82, 95% CI 0.81 to 0.84) (9).

The aim of this study is to compare the performance of the CIPHER prognostic model with the SOFA, the APACHE II and the SAPS III scores in the first 24 hours of admission in predicting maternal near miss and maternal death.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A cohort study was carried out retrospectively at the Women's Hospital (CAISM) at the University of Campinas (UNICAMP) located in the city of Campinas, state of São Paulo, Brazil, with data collected between January 1st, 2013 and December 31st, 2015, and prospectively at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) located in the city of Recife, state of Pernambuco, Brazil, with data collection occurring between October 29th, 2018 and September 30th, 2019.

Inclusion and exclusion criteria

The study population consisted of pregnant and postpartum women (until 42 days of childbirth) at the time of admittance to the obstetric ICU and stayed at least 24 hours. Patients were allocated to the study consecutively during the study period at each centre. Women who stayed in the ICU for less than 24 hours were excluded.

Variables

Independent variables (model scores)

CIPHER – a model that predicts the risk of maternal death or needing organ support for more than seven days or life-saving intervention, expressed as a percentage (9). The CIPHER model is calculated using a specific mathematical formula based on following 10 variables: maternal age (years), surgical status in the 24 hours preceding ICU admission (Y/N), systolic blood pressure (mmHg), Glasgow Coma Scale (GCS) (ordinal units), activated partial thromboplastin time (seconds), serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$), serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), serum potassium (mmol/l), serum sodium (mmol/l) and arterial blood gas pH (9). The highest CIPHER score obtained within the first 24 hours of admission was used.

SOFA – a score that evaluates organ disfunction/failure of six organs whose score is based on the following variables: oxygenation index, platelets count (per mm^3), serum bilirubin (mg/dL), hypotension, GCS (ordinal units),

and serum creatinine (mg/dL) or urine output (5). The highest value of the first 24 hours of admission was used.

APACHE II – a score that evaluates severity of disease based on initial values of 12 physiologic measurements, age, and previous health status (4). An increasing score is more closely correlated with subsequent risk of death. The physiologic variables that contribute to this score are temperature (C), heart rate, respiratory rate, mean blood pressure (mmHg), oxygen saturation, white blood cell count, arterial blood gas pH, serum sodium (mmol/l), serum potassium (mmol/l), serum creatinine (μ mol/L), hematocrit (%) and GCS (4). The highest APACHE II score obtained in the first 24 hours of admission was used.

SAPS III – a score that evaluates severity of illness and predicts vital status at hospital discharge based on ICU admission data (10). Twenty variables are used: age (years), comorbidities, use of vasoactive drugs before ICU admission (Y/N), intrahospital location before ICU admission, length of stay in the hospital before ICU admission (days), reason(s) for ICU admission, planned/unplanned ICU admission, surgical status at ICU admission (Y/N), anatomical site of surgery, presence of infection at ICU admission and place acquired, GCS, heart rate, systolic blood pressure (mmHg), serum bilirubin (mg/dL), body temperature (C), serum creatinine (mg/dL), leukocytes count, platelets count (per mm^3), arterial blood gas pH, and ventilatory support and oxygenation. The highest SAPS III score obtained in the first 24 hours of admission was used.

Dependent variable

The main outcome was a composite variable consisting of either occurrence of maternal death or near miss morbidity, which is a Severe Maternal Outcome (SMO) according to the World Health Organization (WHO) (11) as operationally defined below. SMO has been proposed as a useful indicator of care provided to women who suffered life-threatening maternal complications.

Near miss morbidity – a condition during which a woman almost dies, but survives the complication that occurred during pregnancy, childbirth or up to 42 days postpartum (12,13). It is based on clinical, laboratory and management variables as established by the WHO (11,14).

Maternal death – death of the woman during pregnancy or up to 42 days postpartum, regardless of the duration or location of the pregnancy, due to any cause related to or aggravated by the pregnancy or measures related to the pregnancy, but not due to accidental or incidental causes (14).

Control variables

Marital status, weight, body mass index, number of prenatal visits, number of childbirths, reason for admission to the ICU, participating centre, timing of admission (antepartum or postpartum), gestational age at ICU admission, transfer to external ICU, length of ICU stay, stillbirth, early gestational loss, death during neonatal period and birthweight.

Data collection

At CAISM, a database which had been previously built on the RedCap® (Research Electronic Data Capture) web platform was used as the retrospective portion of the present study. This database was built for the internal validation study of the CIPHER model (9), although only 12 patients participated in that study. These 12 participants were excluded.

Data from participants were extracted from medical records using standardized criteria. Extraction criteria were adopted by CAISM and IMIP into a single form built in the RedCap® platform which was implemented at both IMIP and CAISM sites for standardization of data collection. The form was tested in advance of the start of collection with ten women who met the inclusion criteria. First, participants were given a unique sequential number, and a list of participants was created. Then, each patient's clinical and laboratory data were extracted from medical records, retrospectively for CAISM and prospectively (during the period of hospital stay) for IMIP. Finally, the data collected underwent quality control procedures including a review of all cases also using the platform.

Data were simultaneously entered and stored. There was verification of data entry and correction of inconsistencies. Missing information in medical records was searched for in other sources, such as the hospital's laboratory database, prenatal care booklets and documents of transfer. Each woman's score

was then completed. The identification of the SMO was carried out by a comparison of women with and without missing control or demographic variables. For calculation of scores, their corresponding mathematical formulas were embedded into the RedCap® online database.

Statistical analysis

For statistical analysis, the SAS version 9.2 and the Stata version 12 software were used. For comparison of the baseline characteristics of groups with and without SMO, the Chi-square test was used for categorical variables, and the Fisher's exact test was used for variables which categories contained less than 5 subjects. The Mann-Whitney test was used for numerical values due to the not normal distribution of variables. A significance level of 5% was adopted.

Sensitivity, specificity, accuracy and positive likelihood ratio for each score was calculated. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to show the counterbalance between sensitivity and specificity, helping to define the best cut-off point of the scores (15). Score calibration was assessed by Hosmer-Lemeshow statistic (H-L) test which compared the predicted risk of outcome to the observed score with the occurrence of actual outcome (16).

The performance of each score was evaluated according to the power of discrimination and calibration in line with the reporting standard recommended by the TRIPOD statement (15). The discrimination power was obtained using the area under curve (AUC) ROC (17), classified as poor ($AUC < 0.69$), acceptable ($AUC 0.7 - 0.79$), good ($AUC 0.8 - 0.89$) and excellent ($AUC \geq 0.9$) (18,19). A good calibration implies value of H-L $p > 0.05$ (19,20). Assessment of overall performance for each score considered the ratio between observed outcomes in relation to outcomes predicted by the score, known as the standardized mortality ratio (SMR) (21).

Ethics approval and consent to participate

Independent research ethics board (REB) approval for the prospective portion of the study was obtained at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) (CAAE: 97753618.5.1001.5201).

All prospectively evaluated patients were informed about the objectives and methods of the study and only those who authorized were included, signing the Informed Consent Form.

RESULTS

Over the study period, 994 women were admitted to the obstetric ICU at both centres. Of these, 404 were excluded because they were gynecologic patients ($n = 146$), stayed for less than 24 hours within the ICU ($n = 240$) or were more than 42 days postpartum ($n = 18$). Then, a cohort of 590 women was analyzed, 281 were collected retrospectively from CAISM and 309 during the period of hospital stay for IMIP.

Characteristics of the study population are presented in **Table 1**, comparing women with and without SMO. Most women with SMO were from IMIP (69.4%), had six or more prenatal visits and were admitted for haemorrhage. Furthermore, they more often were admitted to the ICU in the postpartum period for longer, had a smaller gestational age at ICU admission for women admitted antepartum and suffered a greater number of perinatal deaths. SMO was observed in 216 (36.6%) women. Of these, 13 (2.2%) were maternal deaths and 203 (34.4%) met one or more maternal near miss criteria.

Table 2 shows sensitivity and specificity values and the best cut-off point for the prediction of SMO of each score. The CIPHER model's area under the curve did not show significant diagnostic ability (AUC 0.52). ROC curves analyses of the SOFA (AUC 0.74), the APACHE II (AUC 0.75) and the SAPS III (AUC 0.77) scores were acceptable (**Figure 1**). The SOFA had a poor calibration (H-L $p = 0.02$, SMR 1.15) and the APACHE II overestimated the number of SMO cases by 15 per 100 admitted women to ICU (H-L $p = 0.95$, SMR 0.70) whereas the SAPS III overestimated the number of SMO cases by 6 per 100 women (H-L $p = 0.36$, SMR 0.85). Among the scores evaluated, only the SAPS III performed well in both measures of calibration (H-L test and SMR) (**Table 3**).

DISCUSSION

Prediction of near miss maternal morbidity and mortality during the ICU care could greatly improve obstetric care management and outcomes. The CIPHER model was created and tested to identify these outcomes. The general scores such as SOFA, APACHE II and SAPS III do not predict severe maternal outcome and the CIPHER model tried to fill this gap. It was expected a good performance of the CIPHER model because it performed well in the internal validation study (9). However, the SAPS III surprisingly did, which is promising for its use as a currently available tool to predict adverse outcomes in obstetric settings.

Most of the women with an SMO were admitted for more direct obstetric causes such as haemorrhage, hypertension and infection, which are those resulting from obstetric complications during pregnancy, childbirth and the puerperium, from interventions, omissions, incorrect treatment, or from a chain of events occurring from any of the above (22). As a comparison, indirect obstetric causes are those resulting from previous existing disease or disease that developed during pregnancy and which was not due to direct obstetric causes, but which was aggravated by physiologic effects of pregnancy (23). This is important due to the knowledge that the baseline clinical conditions of women and the specific causes of morbidity may influence the performance of the score.

We found that SOFA, APACHE II and SAPS III scores had higher AUC than the CIPHER model, although only the SAPS III had a more accurate calibration. The superiority of the SAPS III to APACHE II, APACHE IV and SOFA for direct obstetric causes was previously shown in the study conducted by Oliveira-Neto et al (24). In that study, SOFA was the best score for indirect obstetric causes (AUC 0.86) (24). Based on these findings, we hypothesize that the SAPS III had the best performance in our population because our patients had a high amount of direct obstetric causes for ICU admission. However, the positive likelihood ratio for the SAPS III was close to one, meaning that this score did not predict the outcome accurately.

Maternal mortality was found to be overestimated by 3 deaths per 100 admitted women to ICU with SAPS III in a Colombian study (25) which compared SAPS II, SAPS III, Mortality Probability Model II (MPM II) and MPM III in predicting maternal mortality. Perhaps that result might be

influenced by the fact that there was a lack of laboratory data from 161 (22.2%) women for the calculation of the SAPS III (25). Data were obtained for every woman for the calculation of the scores in our study.

Six or more prenatal visits were also associated with SMO. We speculate that these women who visited more times a health care provider had more comorbidities, probably were high-risk pregnancies, thereby increasing the number of severe complications. Quality of prenatal assistance should also be considered. Having vaginal birth was also significantly associated with SMO. These births probably occurred in settings where assistance could be precarious due to incomplete obstetric teams or absence of protocols in face of acute complications.

Limitations of this study include the retrospective nature of the data collected from one of the centres. Existing data may not have been measured optimally as we did not have control over how these variables were measured.

CONCLUSION

The SAPS III score should be considered for the prediction of SMO and the CIPHER model needs to be recalibrated considering the local specificities of maternal morbidities and related life-saving procedures.

Author's contributions

J.G.C. and F.X.S. were responsible for planning the study, including design of the protocol, data collection tools, and database. M.A.P., A.F.O., C.R.V., R.T.S., M.L.C., F.X.S. and M.D.T.C. contributed data and carried out the study. F.X.S., J.G.C., R.T.S., L.K., drafted the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgement

The assistance provided by Prof. Rachel Hanisch throughout the composition of this article was greatly appreciated.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: An evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):673–89.
2. Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, Moseinco M, Lapadula J, Zakalik G, et al. Characteristics, Outcomes, and Predictability of Critically Ill Obstetric Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1887–97.
3. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/Noth American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
5. Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
6. Jain S, Guleria K, Suneja A, Vaid NB, Ahuja S. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score for evaluating outcome among obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):332–6.
7. Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Cecatti JG, Souza JP, Sousa MH. Sequential organ failure assessment score for evaluating organ failure and outcome of severe maternal morbidity in obstetric intensive care. *ScientificWorldJournal*. 2012;1–8.
8. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz Leila, et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One*. 2012;7(8):1–10.
9. Payne BA, Ryan H, Bone J, Magee LA, Aarvold AB, Ansermino JM, et al. Development and internal validation of the multivariable CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk) clinical risk prediction model. *Crit Care*. 2018;22(1):1–13.
10. 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 Med*. 2005;31:1345–55.
11. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:287–96.
12. You WB, Chandrasekaran S, Sullivan J, Grobman W. Validation of a scoring system to identify women with near-miss maternal morbidity. *Am J Perinatol*. 2013;30(1):21–4.
13. Witteveen T, de Koning I, Bezstarosti H, van den Akker T, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW. Validating the WHO Maternal Near Miss Tool in a high-income country. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):106–11.
14. Ameh CA, Adegoke A, Pattinson RC, van den Broek N. Using the new ICD-MM classification system for attribution of cause of maternal death — a pilot study. *BJOG*. 2014;121(Suppl.4):32–40.
15. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et

- al. Assessing the Performance of Prediction Models. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–38.
16. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM. Assessing calibration of prognostic risk scores. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1692–706.
17. Fisher JE, Bachman LM, Jaescke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29:1043–51.
18. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the fit of the Model. In: *Applied Logistic Regression, Third Edition*. Wiley; 2013; 153–225.
19. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2010.
20. Lemeshow S, Hosmer Jr DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115:92–106.
21. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol*. 1990;131:373–5.
22. World Health Organization. Monitoring emergency obstetric care: a handbook. [WHO website]. 2009.
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241547734/en/>. Accessed September 7, 2021.
23. Adeniran AS, Ocheke AN, Nwachukwu D, Adewole N, Ageda B, Onile T, et al. Non-obstetric causes of severe maternal complications: a secondary analysis of the Nigeria Near-miss and Maternal Death Survey. *BJOG*. 2019;126(S3):41–8.
24. Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Costa ML, Souza RT, do Valle CR, Sousa MH et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU. *Crit Care Med*. 2019;47(2):136–43.
25. Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo AJ, Miranda J, Mendoza R, Dueñas-Castel C, Bourjeily G. Comparison of Severity-of-Illness Scores in Critically Ill Obstetric Patients: A 6-Year Retrospective Cohort. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1047–54.

Table 1. Characteristics of the study population

Patient Characteristics	Women with SMO (n = 216)	Women without SMO (n = 374)	P
	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	
Demographics			
Age (years)	29 (22-35)	27 (21-33)	0.059
Marital status ^{a,b}			
With partner	167 (78.7%)	276 (77%)	0.642
Without partner	45 (21.2%)	82 (22.9%)	
BMI (Kg/m ²)	28 (23-33)	28 (25-32)	0.301
Number of prenatal visits ^{c,d}			
< 6	110 (56.7%)	235 (70.7%)	0.001
≥ 6	84 (43.3%)	97 (29.2%)	
Number of childbirths	1 (0-2)	1 (0-2)	0.171
Details of ICU admission			
Reason for admission ^{e,f}			
Haemorrhage	49 (22.9%)	36 (9.7%)	<0.001
Hypertension	77 (35.9%)	207 (55.8%)	
Infection	14 (6.5%)	13 (3.5%)	
Other direct*	5 (2.3%)	11 (2.9%)	
Indirect**	56 (26.1%)	97 (26.1%)	
Both (direct and indirect)	13 (6%)	7 (1.8%)	
Timing of admission ^{g,h}			
Antepartum	55 (27.3%)	139 (38.6%)	0.006
Postpartum	146 (72.6%)	221 (61.3%)	
Gestational age (weeks) at ICU admission (admitted antepartum)	26 (22-31)	32 (26-34)	0.001
Transfer to External ICU	4 (1.8%)	1 (0.2%)	0.063
Length of ICU stay (hours)	111.1 (71.1-160.5)	49.3 (36-89)	<0.001
Pregnancy outcomes			
Early pregnancy loss < 22 weeks ^{i,j}			
Yes	5 (2.7%)	7 (2.3%)	0.771
Livebirth ^{k,l}			
Yes	148 (88.1%)	266 (93.6%)	0.039
No (Stillbirth)	20 (11.9%)	18 (6.3%)	
Early neonatal death ^{m,n}			
Yes	15 (8.5%)	9 (2.9%)	0.007
Mode of birth ^{o,p}			
Vaginal	51 (28.1%)	60 (19.5%)	0.028
Caesarean	130 (71.8%)	247 (80.4%)	
Pregnant at hospital discharge ^{q,r}			
Yes	16 (7.9%)	44 (12.2%)	0.117
Birthweight (grammes)	2537 (1610-3215)	2435 (1600-3130)	0.469

Abbreviations: SMO: Severe Maternal Outcome, IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index

Note: Missing data, n (%), with and without SMO: ^a 16 (4.2%); ^b 4 (1.8%); ^c 42 (11.2%); ^d 22 (10.1%); ^e 3 (0.8%); ^f 2 (0.93%); ^g 14 (3.7%); ^h 15 (6.9%); ⁱ 34 (10.3%); ^j 20 (10%); ^k 39 (12%); ^l 27 (13.8%); ^m 70 (18.7%); ⁿ 40 (18.5%); ^o 16 (4.9%); ^p 14 (7.1%); ^q 14 (3.7%); ^r 15 (6.9%).

*Direct obstetric reasons for admission included: shock, massive postpartum haemorrhage, peripartum cardiomyopathy, acute pulmonary oedema secondary to preeclampsia, eclampsia, septic abortion, other septic maternal complications and surgical trauma.

**Indirect obstetric reasons for admission included: cardiac arrhythmia, cardiogenic pulmonary oedema, pulmonary hypertension, cardiac arrest, pneumonia, respiratory failure, gastrointestinal perforation/obstruction, diabetic ketoacidosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and severe infection with sepsis.

Table 2. Sensitivity, specificity, accuracy and positive likelihood ratio values of predictive scores, for the prediction of severe maternal outcome, according to cutoff points

Scores evaluated	Cutoff points	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	LR+ *
CIPHER	≥ 12%	22.7	91.2	66.1	2.5
SOFA	≥ 3	56.9	82.6	73,2	3.2
APACHE II	≥ 8	75	61	66.1	1.9
SAPS III	≥ 38	69	71.7	70.7	2.4

* Likelihood ratio

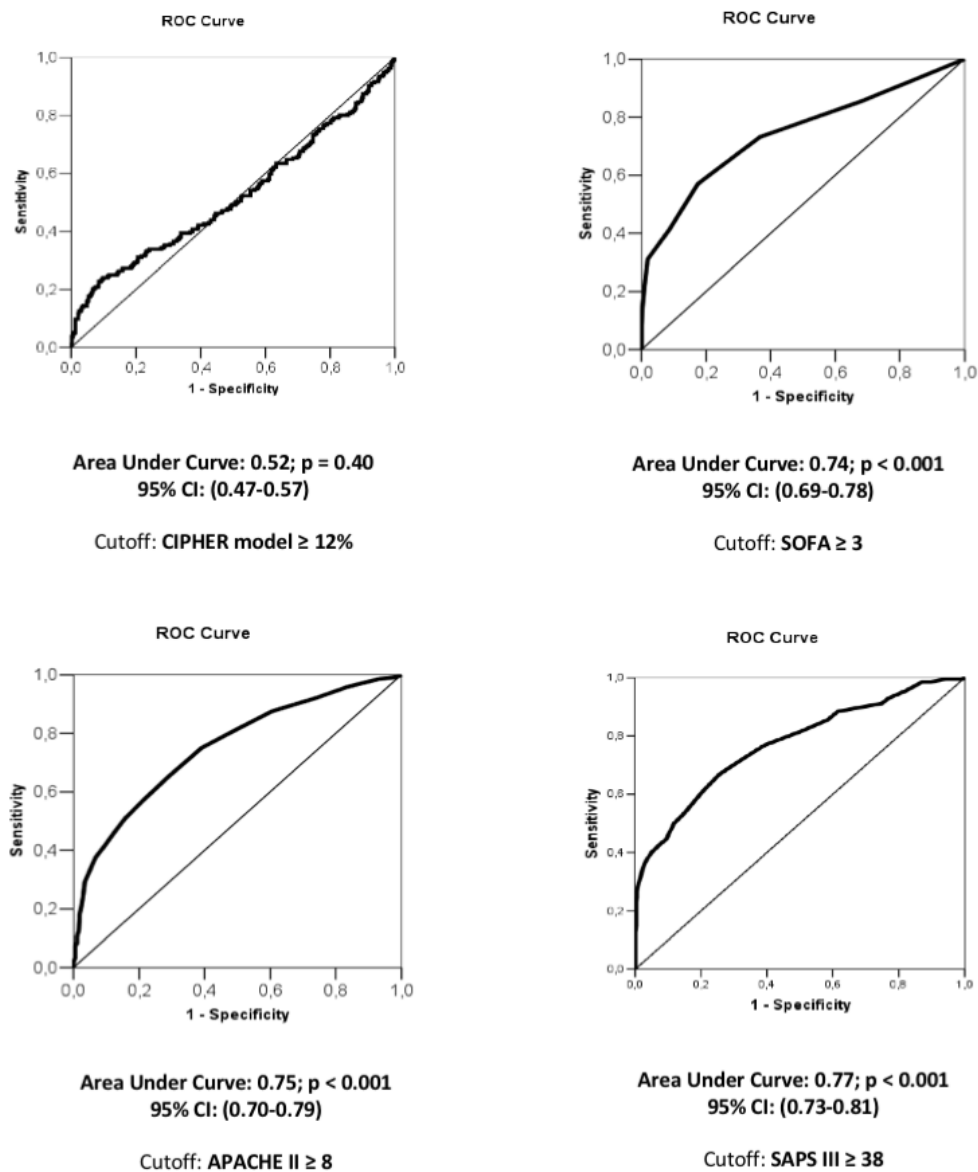
CIPHER: Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAPS III: Simplified Acute Physiology Score III

Table 3. Discrimination and calibration of predictive scores to predict severe maternal outcome in the first 24 hours after ICU admission

Scores evaluated	Cutoff points	AUC* (95% CI)	H-L	H-L p-value	SMR*** (95% CI)
CIPHER	≥ 12%	0.52 (0.47-0.57)	18.3	0.01	2.67 (2.32-3.05)
SOFA	≥ 3	0.74 (0.69-0.78)	12.8	0.02	1.15 (1.00-1.31)
APACHE II	≥ 8	0.75 (0.70-0.79)	2.7	0.95	0.70 (0.61-0.80)
SAPS III	≥ 38	0.77 (0.73-0.81)	8.8	0.36	0.85 (0.74-0.97)

*AUC: Area under curve **H-L: Hosmer-Lemeshow statistic ***SMR: Standardized Mortality Ratio
 CIPHER: Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment,
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAPS III: Simplified Acute Physiology Score III

Figure 1. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of severe maternal outcome by CIPHER, SOFA, APACHE II and SAPS III



5. DISCUSSÃO GERAL

Nossa validação externa identificou um ponto de corte de 11,6% e uma AUC de 0,53. Esses achados diferem do estudo de validação interna do CIPHER (2) onde um ponto de corte de 50% foi determinado e uma AUC de 0.82 foi encontrada. Nós tivemos apenas três (0,5%) casos com $CIPHER \geq 50\%$. Entretanto, no estudo conduzido por Payne e col. (2), houve 59 (7,6%) casos com $CIPHER \geq 50\%$ e 39 (66%) deles tinham o desfecho composto que foi morte materna ou necessidade de suporte orgânico por mais de 7 dias ou intervenção que salva vidas. Adicionalmente, o número de mortes no estudo de validação interna foi 59 (7,7%) enquanto nós só tivemos 13 (2,2%), o que sugere que nossa população teve desfechos menos graves (2).

Muitas das mulheres com o desfecho composto foram admitidas por razões obstétricas. A histerectomia foi a intervenção para salvar vidas mais comum, totalizando 50 (8,5%) histerectomias, enquanto no estudo de validação interna apenas 16 (2%) histerectomias foram realizadas (2). Em contraste, no estudo de validação interna, mulheres com o desfecho composto foram mais admitidas por razões não obstétricas (74,8%) e a necessidade de suporte respiratório foi a intervenção para salvar vidas mais comum (73%). Nós especulamos que nossas pacientes tinham mais causas obstétricas para admissão na UTI, que pode explicar um aumento hipotético da necessidade de histerectomia. Essa intervenção, por sua vez, pode tê-las protegido de outras disfunções orgânicas. A histerectomia obstétrica de emergência é reconhecida como uma intervenção que salva vidas e responsável pela redução da mortalidade materna relacionada a ambas, hemorragia e infecção (46–48). Possivelmente os resultados podem estar influenciados pelo fato que o estudo original foi realizado principalmente em UTI gerais priorizando a admissão de casos graves não obstétricos.

Apenas cinco das dez variáveis do modelo CIPHER foram significativamente associadas ao desfecho na análise multivariável: idade materna, história cirúrgica, PAS, Glasgow e pH. Duas dessas variáveis foram fortemente associadas com morte materna no Maternal Severity Index (MSI) desenvolvido no Brasil: escala de coma de Glasgow e pH arterial apresentaram Riscos Relativos de 50,5 (IC 95% 37,8 a 67,5) e 74,4 (IC 95% 57,6 a 96,1), respectivamente (49). A pressão sanguínea foi significativamente associada com morbidade materna grave (MMG) com uma AUC 0,90 (IC 95% 0,74 a 1,0) em outro estudo brasileiro (50) que avaliou o desempenho do escore SOFA aplicado em casos de MMG. O MSI não prediz o desfecho materno grave e o modelo CIPHER tentou preencher essa lacuna.

A idade materna foi uma importante variável associada ao desfecho. Declínios na capacidade de reserva e homeostase fazem com que as mulheres com mais idade sejam mais vulneráveis aos efeitos de processos de doença aguda (51). A história cirúrgica foi também uma variável importante desde que a histerectomia foi o desfecho de suporte orgânico mais comum. Outras variáveis tais como TTPa, potássio, sódio, creatinina e bilirrubina estiveram pobremente associadas com o desfecho, que novamente sugere que a histerectomia tenha protegido de outras disfunções orgânicas.

Embora mais desfechos tenham ocorrido no IMIP do que no CAISM, não houve uma diferença significativa entre os centros no desempenho do modelo CIPHER. A razão de verossimilhança para cada centro e para ambos centros foi próxima de um, significando que o escore não previu acuradamente o desfecho. Como ambos os centros são hospitais públicos e têm UTI obstétricas, suas populações provavelmente tiveram características similares. Adicionalmente, ambos centros são centros de referência terciários, que pode significar que pacientes foram prontamente tratadas e chegaram às

UTI em condições menos severas do que em serviços não terciários, desse modo reduzindo eventos de morte materna observados (52)

O parto vaginal foi significativamente associado ao desfecho composto, que foi definido como morte materna ou necessidade de suporte orgânico por mais de 7 dias ou intervenção que salva vidas. Esses partos provavelmente ocorreram em locais onde a assistência podia ser precária devido a equipes obstétricas incompletas ou ausência de protocolos em face de complicações agudas. Baixo IMC foi também associado ao desfecho, que pode ser digno de nota como anemia, que é usualmente mais comum entre mulheres de baixo peso, exacerba os efeitos da hemorragia e leva a mais altos índices de transfusão sanguínea e histerectomia (53,54).

Muitas das mulheres com o desfecho composto apresentaram um maior número de mortes perinatais. Embora o modelo CIPHER seja aplicado a mulheres grávidas e no pós-parto, desfechos adversos devem também envolver o feto. Se uma cesárea para uma mãe admitida na UTI devido a uma certa complicação (ex.: infecção ou distúrbio hipertensivo) poderia ser considerada uma intervenção que salva vidas, a prematuridade extrema deve ser indicada como um desfecho adverso.

A AUC do estudo de validação interna foi muito alta, especialmente para países de baixa e média renda (0,82, IC 95% 0,81 a 0,84), o que difere da AUC encontrada no presente estudo (0,53, IC 95% 0,45 a 0,60). A diferença dessas duas AUC pode ser devida ao fato de que a maioria (57,6%) dos desfechos compostos do estudo de validação interna veio de um único país, o Paquistão. É possível que muitas características desse cenário clínico difiram muito do cenário atual no Brasil, tais como mais pacientes obstétricos sépticos nas admissões da UTI. Além disso, não podemos excluir a possibilidade de diferenças entre os cenários de ambos os estudos em relação

à indicação de admissão para UTI, comorbidades pré-existentes e também a disponibilidade de recursos hospitalares poderiam interferir nessa avaliação.

Nós descobrimos que os escores SOFA, APACHE II e SAPS III tiveram maior AUC (0,74, 0,75 e 0,77 respectivamente) do que o modelo CIPHER (AUC 0,52) para predição de DMG. Entretanto, apenas o SAPS III teve uma calibração mais acurada (H-L 8,8, $p = 0,36$, SMR 0,85). A superioridade do SAPS III para causas obstétricas diretas já foi mostrada no estudo conduzido por Oliveira-Neto e col. (AUC 0,84) (55). Naquele estudo, entretanto, o SOFA foi o melhor escore para causas obstétricas indiretas (AUC 0,86) (55). Nós supomos que o SAPS III teve o melhor desempenho porque nossas mulheres tiveram mais causas obstétricas diretas, principalmente hemorragia, para o DMG.

Todos os escores disponíveis em UTI falham em avaliar aspectos que são importantes e avaliam aspectos que não são importantes para gestantes e mulheres no pós-parto. Primeiro, uma cirurgia prévia não é bem definida pelo modelo CIPHER e pelos outros escores. É totalmente diferente uma cesárea eletiva por apresentação pélvica de uma histerectomia por hemorragia. Esse aspecto deve ser melhor definido para ser usado em cenários obstétricos. Segundo, o escore ideal deve aumentar tanto na hipertensão como na hipotensão para incluir eclampsia. Na verdade, esses escores priorizam hipotensão. Finalmente, alguns aspectos que são avaliados pelos escores, como sódio, não são avaliados em cenários obstétricos.

Seis ou mais consultas de pré-natal foram associadas com o DMG. Nós especulamos que essas mulheres que visitaram mais vezes o serviço de saúde tinham mais comorbidades, provavelmente eram gestações de alto risco, aumentando assim o número de complicações graves. A qualidade da assistência pré-natal deve também ser

considerada. Comorbidades devem ser levadas em consideração para um escore obstétrico.

As limitações desse estudo incluem a natureza retrospectiva dos dados coletados de um dos centros. Os dados existentes podem não ter sido medidos de forma ideal, pois não tivemos controle de como essas variáveis foram medidas. Outra limitação é a menor taxa de desfechos adversos observada em comparação com a taxa esperada com base na prevalência de resultados adversos no estudo de validação interna. Isso pode ter dificultado a detecção de uma associação em nossa população amostral.

6. CONCLUSÕES

- Essa coorte não validou o modelo CIPHER, pois ele não teve um bom desempenho. Nosso estudo de validação externa mostrou um baixo poder de discriminação (AUC 0,53) e um baixo poder de calibração (H-L 16,7, $p = 0,03$) do modelo CIPHER em prever o desfecho composto que foi morte materna e/ou tempo de suporte à vida por mais de sete dias e/ou intervenções que salvam vidas. Além do mais, somente cinco das dez variáveis do modelo CIPHER foram significativamente associadas com o desfecho composto na análise multivariada: idade materna, história cirúrgica nas últimas 24 horas de admissão, pressão arterial sistólica, escala de coma de Glasgow e o pH na gasometria. Muitas diferenças da nossa coorte comparada com a população original podem explicar a variação na performance do modelo, particularmente pelo fato de que foi realizado em duas UTI obstétricas enquanto que o estudo original foi realizado principalmente em UTI gerais, talvez priorizando a admissão de casos não obstétricos.
- Os escores SOFA, APACHE II e SAPS III tiveram maior AUC (0,74, 0,75 e 0,77 respectivamente) do que o modelo CIPHER (AUC 0,52) para predição de morte materna e/ou morbidade near miss. Era esperada uma boa performance do modelo CIPHER porque ele teve um bom desempenho no estudo de validação interna. Entretanto, apenas o SAPS III teve uma calibração mais acurada (H-L 8,8, $p = 0,36$, SMR 0,85). Uma vez que o modelo CIPHER não está pronto para uso clínico, o SAPS III deve ser considerado para esse propósito.

REFERÊNCIAS

1. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. [TRIPOD website]. 2020. <https://www.tripod-statement.org/resources/>. Accessed September 11, 2021.
2. Payne BA, Ryan H, Bone J, Magee LA, Aarvold AB, Ansermino JM, et al. Development and internal validation of the multivariable CIPHER (Collaborative Integrated Pregnancy High-dependency Estimate of Risk) clinical risk prediction model. *Crit Care*. 2018;22(1):1–13. doi: 10.1186/s13054-018-2215-6.
3. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):844–54. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70120-6.
4. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*. 1976;1(7968):1031–4. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92215-7.
5. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6547):611–5. doi: 10.1136/bmj.293.6547.611.
6. Ng VL. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):253–63. doi: 10.1016/j.cll.2009.05.002
7. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):562–7. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833ea7f3.
8. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6398–407. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398.
9. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(6):1050–60. doi: 10.2215/CJN.08580813.
10. Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences and correction. *N Engl J Med*. 2015;372(1):55–65. doi: 10.1056/NEJMr1404489.
11. Gomez H, Kellum JA. Understanding Acid Base Disorders. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):849–60. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.016
12. Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10. doi: 10.1007/BF01709751.
13. Cunningham AJ. Acute respiratory distress syndrome-two decades later. *Yale J Biol Med*. 1991;64(4):387–402.
14. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science*. 2010;328(5978):562–4. doi: 10.1126/science.328.5978.562.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
16. Witteveen T, de Koning I, Bezstarosti H, van den Akker T, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW. Validating the WHO Maternal Near Miss Tool in a high-income country. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):106–11. doi: 10.1111/aogs.12793.
17. Nowak R, Corbridge T, Brenner B. Noninvasive ventilation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2 Suppl):S15–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.009.

18. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest*. 1993;104(6):1833–59. doi: 10.1378/chest.104.6.1833.
19. Schuerer DJE, Kolovos NS, Boyd KV, Coopersmith CM. Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement. *Chest*. 2008;134(1):179–84. doi: 10.1378/chest.07-2512.
20. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest*. 1988;94(1):103–7. doi: 10.1378/chest.94.1.103.
21. Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(4):823–34. doi: 10.1016/j.emc.2014.07.006.
22. Zsotér TT. Vasodilators. *Can Med Assoc J*. 1983;129(5):424–8,432.
23. Maxwell RA, Bell CM. Acute Kidney Injury in the Critically Ill. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1399–1418. doi: 10.1016/j.suc.2017.07.004.
24. Júnior RFM, Salvalaggio P, de Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation : history , outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(1):149–52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164.
25. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381(9880):1845–54. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60650-9.
26. Perez-barcelona J, Llompарт-pou JA, O'Phelan KH. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin*. 2014;30(4):735–50. doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.005.
27. Ameh CA, Adegoke A, Pattinson RC, van den Broek N. Using the new ICD-MM classification system for attribution of cause of maternal death--a pilot study. *BJOG*. 2014;121 Suppl 4:32–40. doi: 10.1111/1471-0528.12987.
28. Oliveira F. Ser negro no Brasil: alcances e limites. *Estud Avançados*. 2004;18(50):57–60. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142004000100006>.
29. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1553–602. doi: 10.1097/CCM.0000000000001856.
30. Joseph KS, Basso M, Davies C, Lee L. Re-conceptualising stillbirth and revisiting birth surveillance. *BJOG*. 2018;125(2):104–106. doi: 10.1111/1471-0528.14851.
31. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):153–160. doi: 10.1016/j.siny.2017.02.006.
32. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1317–21. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819cefa9.
33. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 1 -- interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest*. 2012;141(1):245–252. doi: 10.1378/chest.11-0330.
34. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions, 3rd Edition*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken; 2003.
35. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics, 3rd Edition*. New York: John Wiley & Sons; 1999.
36. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989.
37. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics, 4th Edition*. Boston: Allyn and Bacon; 2001.
38. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials, 5th*

- Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health Inc.; 2014.
39. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the Performance of Prediction Models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–38. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.
 40. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM. Assessing calibration of prognostic risk scores. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1692–706. doi: 10.1177/0962280213497434.
 41. Fisher JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1043–51. doi: 10.1007/s00134-003-1761-8.
 42. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the fit of the Model. In: *Applied Logistic Regression, Third Edition*. Wiley; 2013; 153–225.
 43. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2010.
 44. Lemeshow S, Hosmer Jr DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115:92–106. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113284.
 45. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol*. 1990;131:373–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115507.
 46. Zhang Y, Yan J, Han Q, Yang T, Cai L, Fu Y, et al. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage: A 12-year review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8443. doi: 10.1097/MD.00000000000008443.
 47. Chawla J, Arora D, Paul M, Ajmani SN. Emergency Obstetric Hysterectomy: a Retrospective Study from a Teaching Hospital in North India over Eight Years. *Oman Med J*. 2015;30(3):181–6. doi: 10.5001/omj.2015.39.
 48. Daskalakis G, Anastasakis E, Papantoniou N, Mesogitis S, Theodora M, Antsaklis A. Emergency obstetric hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):223–7. doi: 10.1018/00016340601088448.
 49. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One*. 2012;7(8):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0044129.
 50. Oliveira-Neto A, Parpinelli MA, Cecatti JG, Souza JP, Sousa MH. Sequential organ failure assessment score for evaluating organ failure and outcome of severe maternal morbidity in obstetric intensive care. *Scientific World Journal*. 2012;1–8. doi: 10.1100/2012/172145.
 51. Sahyoun NR, Lentzner H, Hoyert D, Robinson KN. Trends in causes of death among the elderly. *Aging Trends*. 2001;(1):1–10. doi: 10.1037/e620692007-001.
 52. Soares FM, Guida JP, Pacagnella RC, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, et al. Use of Intensive care Unit in Women with Severe Maternal Morbidity and Maternal Death: Results from a National Multicenter Study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(3):124–32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708095>.
 53. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan W, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*. 2017;318(18):1777–86. doi: 10.1001/jama.2017.16191.
 54. Schummers L, Hutcheon J, Bodnar L, Lieberman E, Himes K. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes by Prepregnancy Body Mass Index: A Population-Based study to Inform Prepregnancy Weight Loss Counseling. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):133–

43. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591.
55. Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Costa ML, Souza RT, do Valle CR, Sousa MH et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU. *Crit Care Med.* 2019;47(2):136–43. doi: 10.1097/CCM.0000000000003549.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Formulário de pesquisa

Identificação e dados epidemiológicos na admissão da UTI obstétrica

Participante ID

Centro:	☐ IMIP - Recife ☐ CAISM - Campinas
Registro do prontuário:	
Número do atendimento:	
Iniciais do nome:	
Peso:	(em Kg)
Altura:	(em cm)
IMC:	

Dados epidemiológicos na admissão da UTI obstétrica

Idade materna:

Estado marital:	☐ Com companheiro (Casada, União Consensual) ☐ Sem companheiro (solteira, separada, etc) ☐ Desconhecido
Etnia:	☐ Branca ☐ Preta ☐ Parda ☐ Amarela ☐ N/A

Estava internada no hospital antes da admissão na UTI?

☐ Yes
☐ No

Origem da internação:

☐ Triage obstétrica
☐ Enfermaria
☐ Centro cirúrgico ou obstétrico
☐ Transferência/Ambulância

Admissão na UTI foi programada (agendamento pós-cirúrgico):

☐ Yes
☐ No

Fez uso de drogas vasoativas antes da admissão na UTI:

☐ Yes
☐ No

Data da admissão hospitalar:

(Data)

Data da primeira internação na UTI:

(Data)

Horário da Internação na UTI:

(HH:MM 24h)

Número de internações na UTI pelo mesmo motivo:

☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ >3

Diagnósticos

Diagnóstico de admissão na UTI

Causa obstétrica:

☐ Hipertensiva
☐ Hemorrágica
☐ Infecciosa
☐ Hepática
☐ Cardiológica
☐ Outras
(Causas Diretas)

Se outras causas, qual?

Causa não obstétricas: ☐ Clínica
☐ Cirúrgica
 (Causas Indiretas)

Motivo da internação na UTI: ☐ Complicação Respiratória
☐ Complicação Cardiovascular
☐ Complicação Neurológica
☐ Complicação do Trato Gastrointestinal
☐ Complicação Renal
☐ Complicação Hematológica
☐ Complicações Metabólica ou Eletrolítica

Caso suspeito ou confirmado de infecção no momento da admissão na UTI? ☐ Yes
☐ No

Se sim, marque os critérios que estavam presentes antes da admissão na UTI: ☐ FR > 22 ipm
☐ PAS < 100mmHg
☐ Alteração do nível de consciência (qSOFA)

Diagnóstico de sepse ao longo da internação na UTI: ☐ Não preencheu critérios de sepse ou choque séptico
☐ Sepse
☐ Choque séptico (Conforme as definições do Sepsis-3)

Foi submetida à intervenção cirúrgica nas últimas 24h antes da admissão na UTI? ☐ Yes
☐ No

Se sim, qual a natureza da intervenção? ☐ Urgência
☐ Eletiva

Qual o sítio anatômico da cirurgia?

Diagnóstico principal da internação na UTI (de maior gravidade):

Causa hipertensiva: ☐ Pré-eclâmpsia grave
☐ Eclâmpsia
☐ Síndrome HELLP
☐ PE superposta
☐ Outra

Se outra hipertensiva, qual?

Causa hemorrágica:

- ☐ Hipotonia/Atonia uterina
- ☐ Laceração da via de parto
- ☐ Placenta prévia
- ☐ Descolamento prematuro de placenta
- ☐ Acretismo placentário
- ☐ Hemorragia puerperal ou hemorragia pós-parto
- ☐ Gravidez ectópica rota/Aborto
- ☐ Outra

Se outra hemorrágica, qual?

Causa infecciosa (foco da infecção):

- ☐ Infecção puerperal
- ☐ Tromboflebite pélvica
- ☐ Corioamnionite
- ☐ Meningite bacteriana
- ☐ Meningite viral
- ☐ Pielonefrite aguda
- ☐ ITU
- ☐ Abscesso renal
- ☐ Colecistite aguda
- ☐ Apendicite
- ☐ Gastroenterite
- ☐ PNM comunitária
- ☐ PNM nosocomial
- ☐ PNM aspirativa
- ☐ PNM viral
- ☐ Neutropenia febril
- ☐ Infecção sistêmica em HIV+
- ☐ Outra

Se outra Infecciosa, qual?

Se PNM viral, H1N1 confirmado?

- ☐ Yes
- ☐ No

Causa hepática/ TGI:

- ☐ Esteatose hepática aguda da gravidez
- ☐ Colestase intra-hepática da gravidez
- ☐ Hepatite viral aguda
- ☐ Cirrose hepática
- ☐ Hipertensão portal
- ☐ HDA
- ☐ HDB
- ☐ Outra

Se outra hepática/TGI, qual?

Causa cardiológica/pulmonar:

- ☐ Cardiomiopatia periparto
- ☐ Insuficiência cardíaca congestiva
- ☐ Taquiarritmia supraventricular
- ☐ Edema agudo do pulmão cardiogênico
- ☐ IAM
- ☐ IAM sem supra ST
- ☐ Valvulopatia
- ☐ Tamponamento cardíaco
- ☐ TEP agudo
- ☐ Síndrome torácica aguda
- ☐ TRALI
- ☐ Outro

Se outra cardiológica/pulmonar, qual?

Causa renal / metabólica / endocrinológica: ☐ Lesão renal aguda ou insuficiência renal aguda ou insuficiência renal crônica agudizada

- ☐ Síndrome nefrótica
- ☐ Nefrite lúpica
- ☐ DM descompensada
- ☐ Cetoacidose diabética
- ☐ Estado hiperglicêmico hiperosmolar
- ☐ LES em atividade
- ☐ Crise tireoidiana ou tireotoxicose
- ☐ Outra

Se outra renal/metabólica/endocrinológica, qual?

Causa hematológica:

- ☐ Anemia falciforme
- ☐ Crise de falcização
- ☐ Anemia hemolítica
- ☐ Doença neoplásica hematológica
- ☐ PTT
- ☐ Outra

Se outra hematológica, qual?

Causa do sistema nervoso central:

- ☐ Isquemia cerebral ou AVCi
- ☐ Hemorragia cerebral ou AVCh
- ☐ Epilepsia/Crise convulsiva
- ☐ Hipertensão intracraniana
- ☐ Tumor SNC
- ☐ Encefalopatia tóxico-metabólica
- ☐ Outro

Se outro sistema nervoso central, qual?

Antecedentes, informações obstétricas, intervenções e desfechos

Antecedentes clínicos

- Antecedentes clínicos:
- ☐ HAS crônica
 - ☐ Diabetes mellitus
 - ☐ IC (Classe funcional IV)
 - ☐ Colagenoses
 - ☐ Insuficiência renal
 - ☐ Anemia
 - ☐ Doença reumática
 - ☐ Neoplasia
 - ☐ Hipertensão pulmonar
 - ☐ DPOC
 - ☐ Tabagismo
 - ☐ Drogadição
 - ☐ Cirrose hepática
 - ☐ Neoplasia hematológica em esquema quimioterápico
 - ☐ HIV
 - ☐ Doença inflamatória intestinal
 - ☐ Hipotireoidismo
 - ☐ Asma
 - ☐ Outro

Se outro antecedente clínico, qual?

Informações obstétricas

Número de consultas no pré-natal:

Número de gestações:

(inclui a atual)

Número de partos:

(exclui o atual)

Número de abortos prévios:

Número de filhos vivos:

(exclui o RN)

Número de cesárias:

(exclui a atual)

Idade gestacional na resolução
da gestação:

(Número de semanas completas)

Momento da resolução na gestação:

- ☐ Antes da internação na UTI
 (pule a próxima pergunta)
☐ Durante internação na UTI
☐ Após alta da UTI
☐ Alta hospitalar ainda gestante
☐ Óbito na UTI ainda gestante

Se resolução durante ou após a internação na
UTI, qual idade gestacional na internação na UTI?

(Número de semanas completas)

Se resolução antes da internação na UTI,
quantos dias de puerpério na internação na UTI?

(Se < 24h, anotar = 1 dia)

Aborto:

- ☐ Yes
☐ No

Tipo de parto:

- ☐ Vaginal
☐ Cesárea

Nascido vivo:

- ☐ Yes
☐ No

Neomorto precoce:

- ☐ Yes
☐ No

Peso ao nascimento:

(em gramas)

Intervenções realizadas

Intervenções realizadas:

- ☐ Ventilação mecânica assistida por > 60 minutos
☐ Uso de drogas vasoativas
☐ Transfusão de CH
☐ Transfusão de PFC
☐ Transfusão de plaquetas
☐ RCP
☐ Hemodiálise

Se transfusão de CH, quantas unidades?

Se em uso de Nora, qual a dosagem?

- ☐ < 0.1
☐ = 0.1
☐ > 0.1
 (mcg/kg/min)

Desfecho da internação na UTI

- Desfecho da internação na UTI:
- ☐ Óbito
 - ☐ Alta para enfermaria com alta hospitalar
 - ☐ Alta da UTI com morte hospitalar
 - ☐ Transferência hospitalar

Data da alta da UTI, óbito ou transferência:

Hora de registro do evento:

Data da alta hospitalar ou do óbito hospitalar:

Critérios de Near Miss Materno

Foram identificados critérios definidores de Near Miss nesta internação na UTI?

- ☐ Yes
☐ No
 (Apenas para os sobreviventes ou quando não há correlação direta entre a causa da morte e o motivo/complicação que determinaram a internação na UTI)

Se sim, qual o número de critérios?

- ☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ 4
☐ 5
☐ 6
☐ 7
☐ 8
☐ 9
☐ 10
☐ >10

Assinale quais critérios definidores MNM estavam presentes na internação:
Clínicos:

- ☐ Cianose aguda
- ☐ "Gaspings" (padrão respiratório terminal)
- ☐ Frequência respiratória >40 ou < 6 ipm
- ☐ Choque (persistência de hipotensão severa, definida como PAS < 90 por >60 min com um pulso de pelo menos 120bpm, apesar de infusão de líquidos, $>2L$)
- ☐ Oligúria não responsiva a fluidos ou diuréticos (débito urinário $< 30\text{mL/h}$ por 4h ou $< 400\text{mL}/24\text{h}$)
- ☐ Distúrbios da coagulação (falência da coagulação avaliada pelo teste de coagulação ou pela ausência de coagulação após 7-10 min)
- ☐ Perda da consciência por 12 horas ou mais (definida como um escore de Glasgow < 10)
Perda da consciência e ausência de pulso ou batimento cardíaco
- ☐ Acidente vascular cerebral (déficit neurológico de causa cerebrovascular que persiste por mais de 24h)
- ☐ Convulsão não controlada
- ☐ Icterícia na presença de pré-eclâmpsia

Laboratoriais:

- ☐ $\text{SO}_2 < 90\%$ por 60min ou mais
- ☐ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$
- ☐ Creatinina $>300\mu\text{mol/L}$ ou $>3,5\text{mg/dL}$
- ☐ Bilirrubinas $>100\mu\text{mol/L}$ ou $>6\text{mg/dL}$
- ☐ $\text{pH} < 7,1$
- ☐ Lactato >5
- ☐ Trombocitopenia aguda (< 50.000)
- ☐ Perda da consciência e presença de glicose e cetona na urina

Manejo:

- ☐ Uso de drogas vasoativas
- ☐ Histerectomia por infecção ou hemorragia
- ☐ Transfusão >5 unidades de CH
- ☐ Intubação e ventilação por >60 min não relacionada à anestesia
- ☐ Diálise para insuficiência renal aguda
- ☐ Parada cardiorrespiratória

Escore de risco nas primeiras 24 horas de admissão na UTI**Dados vitais**

Maior temperatura:

(°C)

Menor temperatura:

(°C)

Maior pressão arterial média:

(mmHg)

Menor pressão arterial média:

(mmHg)

Maior pressão arterial sistólica:

(mmHg)

Menor pressão arterial sistólica:

(mmHg)

Maior pressão arterial diastólica:

(mmHg)

Menor pressão arterial diastólica:

(mmHg)

Maior frequência cardíaca:

Menor frequência cardíaca:

Maior frequência respiratória:

Menor frequência respiratória:

Menor Escore de Glasgow:

Diurese 24h:

(em ml)

Laboratório/Gasometria

Maior pH:

Menor pH:

Menor SatO₂:

(em %)

Para o menor PaO₂/FiO₂, informe:

FiO₂:

(0.21 - 1.0)

PaO₂:

(mmHg)

PaO₂/FiO₂:

Lactato da admissão:

(mmol/L)

Lactato após 24h:

(mmol/L)

Hemograma

Menor Hb:

(g/dL)

Menor HT:

(%)

Maior contagem de leucócitos:

(/μL)

Menor contagem de leucócitos:

(/μL)

Mais que 10% de formas jovens:
(bast+mielo+meta mielo)

☐ Yes
☐ No

Renal

Maior creatinina:

(mg/dL)

Maior creatinina:

(μ mol/)

Maior Ureia:

(mg/dL)

Oligúria:

☐ Yes
☐ No

Hepático

Maior bilirrubina total:

(mg/dL)

Maior bilirrubina total:

(μ mol/L)

Maior AST (TGO):

(u/L)

Maior ALT (TGP):

(u/L)

Coagulação

Menor contagem de plaquetas:

(mm³)

Maior TTPA:

(Tempo em segundos)

Maior INR:

Maior R:

Bioquímica

Maior sódio:

(mEq/L)

Menor sódio:

(mEq/L)

Maior potássio:

(mEq/L)

Menor potássio:

(mEq/L)

Maior glicemia:

(mg/dL)

Menor glicemia:

(mg/dL)**Suporte Avançado à Vida**

Ventilação mecânica invasiva:

(dias)

Uso de inotrópicos e/ou vasopressores:

(dias)

Hemodiálise:

(dias)

Transfusão de hemoderivados > ou = 5 unidades:

☐ Yes
☐ No

Glasgow < 10:

(dias)Histerectomia por hemorragia pós-parto ou
infecção:☐ Yes
☐ No

Ventilação não invasiva:

(dias)

ECMO:

Posição prona:

☐ Yes
☐ No

Transplante hepático:

☐ Yes
☐ No

Manejo para elevada pressão intracraniana:

_____ (dias)

Cálculo do Escore APACHE II

Pontos do APACHE II:

Probabilidade de morrer:

_____ (%)

Cálculo do Escore SOFA

Pontos do SOFA - 24h:

Probabilidade de morrer:

_____ (%)

Cálculo do Escore CIPHER

Pontos do CIPHER:

_____ (%)

Fórmulas do REDCap® para cálculo dos escores

Pontuação do APACHE II

$(\text{if}([l1] \geq 36 \text{ and } [l1] < 38.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l1] \geq 38.5 \text{ and } [l1] < 39, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l1] \geq 39 \text{ and } [l1] < 41, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l1] \geq 41, 4, 0)) + (\text{if}([l2] \geq 36 \text{ and } [l2] < 38.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l2] \geq 34 \text{ and } [l2] < 36, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l2] \geq 32 \text{ and } [l2] < 34, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l2] \geq 30 \text{ and } [l2] < 32, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l2] \leq 29.9, 4, 0)) + (\text{if}([l3] \geq 70 \text{ and } [l3] < 110, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l3] \geq 110 \text{ and } [l3] < 130, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l3] \geq 130 \text{ and } [l3] < 160, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l3] \geq 160, 4, 0)) + (\text{if}([l4] \geq 50 \text{ and } [l4] < 70, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l4] \leq 49, 4, 0)) + (\text{if}([l9] > 70 \text{ and } [l9] < 110, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l9] \geq 110 \text{ and } [l9] < 140, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l9] \geq 140 \text{ and } [l9] < 180, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l9] \geq 180, 4, 0)) + (\text{if}([l10] \geq 70 \text{ and } [l10] < 110, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l10] \geq 55 \text{ and } [l10] < 70, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l10] \geq 40 \text{ and } [l10] < 55, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l10] \leq 39, 4, 0)) + (\text{if}([l11] \geq 12 \text{ and } [l11] < 25, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l11] \geq 25 \text{ and } [l11] < 35, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l11] \geq 35 \text{ and } [l11] < 50, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l11] \geq 50, 4, 0)) + (\text{if}([l12] \geq 12 \text{ and } [l12] < 25, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l12] \geq 10 \text{ and } [l12] < 12, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l12] \geq 6 \text{ and } [l12] < 10, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l12] < 6, 4, 0)) + (\text{if}([l16] > 70 \text{ and } [l16] < 200, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l16] > 60 \text{ and } [l16] \leq 70, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l16] \geq 200 \text{ and } [l16] < 350, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l16] \geq 55 \text{ and } [l16] < 61, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l16] \geq 350 \text{ and } [l16] < 500, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l16] < 55, 4, 0) \text{ or } \text{if}([l16] \geq 500, 4, 0)) + (\text{if}([l14] \geq 7.33 \text{ and } [l14] < 7.50, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l14] \geq 7.50 \text{ and } [l14] < 7.60, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l14] \geq 7.60 \text{ and } [l14] < 7.70, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l14] \geq 7.70, 4, 0)) + (\text{if}([l13] \geq 7.33 \text{ and } [l13] < 7.50, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l13] \geq 7.25 \text{ and } [l13] < 7.33, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l13] \geq 7.15 \text{ and } [l13] < 7.25, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l13] < 7.15, 4, 0)) + (\text{if}([l30] \geq 130 \text{ and } [l30] < 150, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l30] \geq 150 \text{ and } [l30] < 155, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l30] \geq 155 \text{ and } [l30] < 160, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l30] \geq 160 \text{ and } [l30] < 180, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l30] \geq 180, 4, 0)) + (\text{if}([l31] \geq 130 \text{ and } [l31] < 150, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l31] \geq 120 \text{ and } [l31] < 130, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l31] \geq 111 \text{ and } [l31] < 120, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l31] < 111, 4, 0)) + (\text{if}([l32] \geq 3.5 \text{ and } [l32] < 5.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l32] \geq 5.5 \text{ and } [l32] < 6, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l32] \geq 6 \text{ and } [l32] < 7, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l32] \geq 7, 4, 0)) + (\text{if}([l33] \geq 3.5 \text{ and } [l33] < 5.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l33] \geq 3 \text{ and } [l33] < 3.5, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l33] \geq 2.5 \text{ and } [l33] < 3, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l33] < 2.5, 4, 0)) + (\text{if}([l25] \geq 0.6 \text{ and } [l25] < 1.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 1.5 \text{ and } [l25] < 2, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l25] < 0.6, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 2 \text{ and } [l25] < 3.5, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 0.6 \text{ and } [l25] < 1.5, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 1.5 \text{ and } [l25] < 2, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l25] < 0.6, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 2 \text{ and } [l25] < 3.5, 3, 0) \text{ or } \text{if}([f01(5)] = "1" \text{ and } ([l25] \geq 1.5 \text{ and } [l25] < 2), 4, 0) \text{ or } \text{if}([f01(5)] = "1" \text{ and } ([l25] \geq 2 \text{ and } [l25] < 3.5), 6, 0) \text{ or } \text{if}([f01(5)] = "1" \text{ and } ([l25] \geq 3.5), 8, 0) \text{ or } \text{if}([l25] \geq 3.5, 4, 0)) + (\text{if}([l21] \geq 30 \text{ and } [l21] < 46, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l21] \geq 46 \text{ and } [l21] < 50, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l21] \geq 50 \text{ and } [l21] < 60, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l21] \geq 20 \text{ and } [l21] < 30, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l21] \geq 60, 4, 0) \text{ or } \text{if}([l21] < 20, 4, 0)) + (\text{if}([l23] \geq 3000 \text{ and } [l23] < 15000, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l23] \geq 15000 \text{ and } [l23] < 20000, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l23] \geq 20000 \text{ and } [l23] < 40000, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l23] \geq 40000, 4, 0)) + (\text{if}([l22] \geq 3000 \text{ and } [l22] < 15000, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l22] \geq 1000 \text{ and } [l22] < 3000, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l22] < 1000, 4, 0)) + (\text{if}([l12_1] = 15, 0, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 14, 1, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 13, 2, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 12, 3, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 11, 4, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 10, 5, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 9, 6, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 8, 7, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 7, 8, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 6, 9, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 5, 10, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] = 4, 11, 0) \text{ or } \text{if}([l12_1] \leq 3, 12, 0)) + (\text{if}([idade] \leq 44, 0, 0) \text{ or } \text{if}([idade] \geq 45 \text{ and } [idade] < 55, 2, 0) \text{ or } \text{if}([idade] \geq 55 \text{ and } [idade] < 65, 3, 0) \text{ or } \text{if}([idade] \geq 65 \text{ and } [idade] < 75, 5, 0) \text{ or } \text{if}([idade] \geq 75, 6, 0)) + (\text{if}([f01(13)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(3)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(10)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(9)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(5)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(14)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(15)] = "1", 5, 0) \text{ or } \text{if}([f01(16)] = "1", 5, 0)) + (\text{if}([d06_1] = 1, 5, 0) \text{ or } \text{if}([d06_1] = 2, 2, 0))$

Mortalidade estimada do APACHE II

if([m1] >= 0 and [m1] < 5, 4, 0) or if([m1] >= 5 and [m1] < 10, 8, 0) or if([m1] >= 10 and [m1] < 15, 15, 0) or if([m1] >= 15 and [m1] < 20, 24, 0) or if([m1] >= 20 and [m1] < 25, 40, 0) or if([m1] >= 25 and [m1] < 30, 55, 0) or if([m1] >= 30 and [m1] < 34, 73, 0) or if([m1] >= 35 and [m1] < 101, 85, 0)

Pontuação do SOFA

(if([l17] >= 400, 0, 0) or if([l17] >= 300 and [l17] < 400, 1, 0) or if([l17] >= 200 and [l17] < 300, 2, 0) or if([l17] >= 100 and [l17] < 200, 3, 0) or if([l17] < 100, 4, 0)) + (if([l29] >= 150000, 0, 0) or if([l29] >= 100000 and [l29] < 150000, 1, 0) or if([l29] >= 50000 and [l29] < 100000, 2, 0) or if([l29] >= 20000 and [l29] < 50000, 3, 0) or if([l29] < 20000, 4, 0)) + (if([l3] >= 70, 0, 0)) + (if([l4] >= 70, 0, 0) or if([l4] < 70, 1, 0) or if([h01_2] = "1" and [l4] < 70, 2, 0) or if([h01_2] = "2" and [l4] < 70, 3, 0) or if([h01_2] = "3" and [l4] < 70, 4, 0)) + (if([l12_1] = 15, 0, 0) or if([l12_1] = 14, 1, 0) or if([l12_1] = 13, 1, 0) or if([l12_1] >= 10 and [l12_1] < 13, 2, 0) or if([l12_1] >= 6 and [l12_1] < 10, 3, 0) or if([l12_1] < 6, 4, 0)) + (if([l28] < 1.2, 0, 0) or if([l28] >= 1.2 and [l28] < 2, 1, 0) or if([l28] >= 2 and [l28] < 6, 2, 0) or if([l28] >= 6 and [l28] < 12, 3, 0) or if([l28] >= 12, 4, 0)) + (if([l25] < 1.2, 0, 0) or if([l25] >= 1.2 and [l25] < 2, 1, 0) or if([l25] >= 2 and [l25] < 3.5, 2, 0) or if([l25] = 3.5 >= 3.5 and [l25] < 5, 3, 0) or if([l25] >= 5, 4, 0))

Mortalidade estimada do SOFA

if([m4] >= 0 and [m4] < 7, 10, 0) or if([m4] >= 7 and [m4] < 10, 20, 0) or if([m4] >= 10 and [m4] < 13, 50, 0) or if([m4] = 13, 60, 0) or if([m4] = 14, 60, 0) or if([m4] = 15, 80, 0) or if([m4] > 15 and [m4] < 25, 90, 0)

Cálculo do CIPHER

round(100 * ((2.7182) ^ (3.087 + (-1.912 * (10) ^ (-5) * ([idade]) ^ (3)) + (-0.776 * (if([d06] = 1, 1, 0))) + (-0.138 * [l12_1]) + (-7.123 * (10) ^ (-3) * [l5]) + (-0.319 * [l33]) + (1.373 * (10) ^ (-4) * ([l31]) ^ (2)) + (4.934 * (10) ^ (-3) * [l28_0]) + (4.673 * (10) ^ (-3) * [l25_0]) + (1.584 * (10) ^ (-2) * [l29_1]) + (-0.570 * [l13])))) / (1 + ((2.7182) ^ (3.087 + (-1.912 * (10) ^ (-5) * ([idade]) ^ (3)) + (-0.776 * (if([d06] = 1, 1, 0))) + (-0.138 * [l12_1]) + (-7.123 * (10) ^ (-3) * [l5]) + (-0.319 * [l33]) + (1.373 * (10) ^ (-4) * ([l31]) ^ (2)) + (4.934 * (10) ^ (-3) * [l28_0]) + (4.673 * (10) ^ (-3) * [l25_0]) + (1.584 * (10) ^ (-2) * [l29_1]) + (-0.570 * [l13]))))

APÊNDICE 3**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participante)****Validação externa do escore prognóstico CIPHER para mulheres com complicações maternas graves admitidas em UTI obstétrica**

Pesquisador: Dr. Flávio Xavier

Orientadores: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti e Prof^a. Dr^a. Leila Katz

(CAAE: 97753618.5.1001.5201)

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque está sendo atendida nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da pesquisa.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável. Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante).

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo principal deste estudo é testar um novo modelo que avalia o risco de doença grave e morte durante a gravidez, parto e após o parto.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Estão sendo convidadas a participarem dessa pesquisa gestantes e mulheres que tiveram bebê e que precisaram ir para a UTI obstétrica por qualquer complicação. Os pesquisadores responsáveis consultarão dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário durante o período de internamento no hospital. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Não ocorrerá coleta específica de exames para este estudo.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefícios diretos para você, mas este estudo poderá identificar mulheres com mais alto risco para resultados ruins em unidade de terapia intensiva, o que pode auxiliar nas decisões clínicas e no tempo da interrupção da gestação para pacientes no futuro.

RISCOS

Não há riscos previsíveis. Serão coletadas apenas informações dos prontuários e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos para você. Os pesquisadores comprometem-se em manusear o prontuário em local adequado e com zelo para minimizar o risco de extravio de documentos.

CUSTOS

Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro às participantes voluntárias deste estudo. Não haverá necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da instituição responsável.

CONFIDENCIALIDADE

As informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. As mulheres serão identificadas por números. Apenas a equipe de pesquisadores terá acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em sigilo.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades, mudança no tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao médico assistente e ele falará com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos resultados.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Flávio Xavier no telefone (081) 996669258 ou Dra. Leila Katz no telefone (081) 988585977. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado na Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel.: 2122-4756 – E-mail: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h (manhã) e 13:30 às 16:00h (tarde).

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que o nome não será publicado e que será garantido o anonimato.

Autorizo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade no atendimento.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____	____/____/____
Nome e Assinatura da participante	Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa à paciente. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido da paciente para a participação nesta pesquisa. Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

_____	____/____/____
Nome e Assinatura do pesquisador	Data

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Representante Legal)**Validação externa do escore prognóstico CIPHER para mulheres com complicações maternas graves admitidas em UTI obstétrica**

Pesquisador: Dr. Flávio Xavier

Orientadores: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti e Prof^a. Dr^a. Leila Katz

(CAAE: 97753618.5.1001.5201)

A paciente _____ está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque está sendo atendida nesta instituição. A participação na pesquisa depende da sua permissão como representante legal. Para que você possa decidir se permite ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da pesquisa.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve permitir a participação nesta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do representante legal).

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo principal deste estudo é testar um novo modelo que avalia o risco de doença grave e morte durante a gravidez, parto e após o parto.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do representante: _____

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Estão sendo convidadas a participarem dessa pesquisa gestantes e mulheres que tiveram bebê e que precisaram ir para a UTI obstétrica por qualquer complicação. Os pesquisadores responsáveis consultarão dados clínicos e laboratoriais que se encontram no prontuário da paciente durante o período de internamento no hospital. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Não ocorrerá coleta específica de exames para este estudo.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefícios diretos para a paciente, mas este estudo poderá identificar mulheres com mais alto risco para resultados ruins em unidade de terapia intensiva, o que pode auxiliar nas decisões clínicas e no tempo da interrupção da gestação para pacientes no futuro.

RISCOS

Não há riscos previsíveis. Serão coletadas apenas informações dos prontuários e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos à paciente. Os pesquisadores comprometem-se em manusear o prontuário em local adequado e com zelo para minimizar o risco de extravio de documentos.

CUSTOS

Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro às participantes voluntárias deste estudo. Não haverá necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da instituição responsável.

CONFIDENCIALIDADE

As informações sobre a saúde e os dados pessoais da paciente serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. As mulheres serão identificadas por números. Apenas a equipe de pesquisadores terá acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em sigilo.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do representante: _____

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A participação da paciente é voluntária e você como representante legal pode recusar-se a autorizar a participação dela na pesquisa e isso não acarretará quaisquer penalidades, mudança no tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo a paciente. Em caso de você decidir retirar seu consentimento e interromper a participação da paciente na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao médico assistente e ele falará com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos resultados.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Flávio Xavier no telefone (081) 996669258 ou Dra. Leila Katz no telefone (081) 988585977. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado na Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel.: 2122-4756 – E-mail: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h (manhã) e 13:30 às 16:00h (tarde).

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do representante: _____

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que o nome não será publicado e que será garantido o anonimato.

Autorizo voluntariamente a participação da paciente referida nesta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade no atendimento.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para a paciente referida participar nesta pesquisa.

_____ Nome e Assinatura do representante legal	____/____/____ Data
---	------------------------

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa à pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal desta paciente para a participação nesta pesquisa. Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

_____ Nome e Assinatura do pesquisador	____/____/____ Data
---	------------------------

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do representante: _____

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Maiores de 10 anos e menores de 18 anos)**Validação externa do escore prognóstico CIPHER para mulheres com complicações maternas graves admitidas em UTI obstétrica**

Pesquisador: Dr. Flávio Xavier

Orientadores: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti e Prof^a. Dr^a. Leila Katz

(CAAE: 97753618.5.1001.5201)

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque está sendo atendida nesta instituição. Seus pais permitiram que você participe. Para que você possa decidir se permite ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da pesquisa.

Queremos testar um novo modelo que avalia o risco de doença grave e morte durante a gravidez, parto e após o parto.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

Estão sendo convidadas a participarem desta pesquisa gestantes e mulheres que tiveram bebê e que precisaram ir para a UTI obstétrica por qualquer complicação. Os pesquisadores responsáveis consultarão dados clínicos e laboratoriais que se encontram na sua ficha durante o período de internamento no hospital. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações coletadas na sua ficha. Não ocorrerá coleta específica de exames para este estudo.

Não há riscos previsíveis, mas também não haverá benefícios diretos para você. Este estudo poderá identificar mulheres com mais alto risco para resultados ruins em unidade de terapia intensiva, o que pode auxiliar nas decisões clínicas e no tempo da interrupção da gestação para pacientes no futuro.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

As informações sobre sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. As mulheres serão identificadas por números. Apenas a equipe de pesquisadores terá acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em sigilo.

Caso aconteça algo de errado, você pode procurar pelos telefones (081) 996669258 do pesquisador Dr. Flávio Xavier ou (081) 988585977 da pesquisadora Dra. Leila Katz.

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que a qualquer momento posso dizer não e desistir e que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

	/ /
Nome e Assinatura da participante	Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa à participante para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento Livre e Esclarecido da criança ou adolescente para a participação nesta pesquisa. Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS na obtenção deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

	/ /
Nome e Assinatura do pesquisador.	Data

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado na Rua dos Coelhos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h (manhã) e 13:30 às 16:00h (tarde).

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

ANEXOS

ANEXO 1

TRIPOD Checklist: Prediction Model Validation



+ TRIPOD Checklist: Prediction Model Validation

Section/Topic	Item	Checklist Item	Page
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	
Methods			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10c	For validation, describe how the predictions were calculated.	
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
	10e	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	
Development vs. validation	12	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
	13c	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).	
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
Model-updating	17	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).	
Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	
Interpretation	19a	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.	
	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
Other information			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD Explanation and Elaboration document.

ANEXO 2

Escala de coma de Glasgow

Abertura ocular	4 - Olhos se abrem espontaneamente
	3 - Olhos se abrem ao comando
	2- Olhos se abrem por estímulo doloroso
	1- Olhos não se abrem
Melhor resposta verbal	5- Orientado (o paciente responde coerentemente e apropriadamente perguntas simples)
	4- Confuso (o paciente responde às perguntas coerentemente, mas há alguma desorientação e confusão)
	3 - Palavras inapropriadas (fala aleatória, mas sem troca conversacional)
	2 - Sons ininteligíveis (gemendo, sem articular palavras)
	1 – Ausente
Melhor resposta motora	6 - Obedece a ordens verbais
	5 - Localiza estímulo doloroso
	4 - Retirada inespecífica à dor
	3 - Padrão flexor à dor (decorticação)
	2 - Padrão extensor à dor (descerebração)
	1 - Sem resposta motora
Interpretação Pontuação total = 3 a 15	3 - Coma arreativo
	4 a 6 - coma profundo
	7 a 10 - coma intermediário
	11 a 14 - coma superficial
	15 - Consciente e orientado

ANEXO 3

Escore SOFA

Variáveis	Escore de SOFA			
	1	2	3	4
Índice de oxigenação ($\frac{PaO_2}{FIO_2}$)	< 400	< 300	< 200*	< 100*
Contagem de plaquetas	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina sérica	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Pressão arterial média	< 70	Dopa ≤ 5 ou Dobuta em qualquer dose*	Dopa > 5 ou Nora ≤ 0,1	Dopa > 15 ou Nora > 0,1
Escala de coma de Glasgow	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Creatinina sérica	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5

* Com suporte ventilatório mecânico

* Drogas vasoativas administradas por pelo menos uma hora (em mcg/Kg/min)

ANEXO 4

Critérios de Near Miss Materno pela OMS

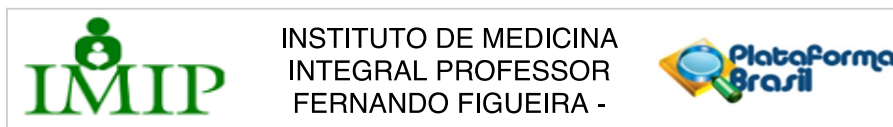
Condições ameaçadoras à vida (critérios de near miss materno)

- Disfunção cardiovascular
 - Choque, RCP, uso de drogas vasoativas, hipoperfusão grave (lactato > 5 mmol/L ou > 45 mg/dL) e acidose grave (pH < 7,1)
- Disfunção respiratória
 - Cianose aguda, *gaspings*, taquipneia grave (FR > 40 ipm), bradipneia grave (FR < 6 ipm), entubação e VMA não relacionada à anestesia, hipoxemia grave (SO₂ < 90% por ≥ 60 minutos ou PaO₂/FiO₂ < 200)
- Disfunção renal
 - Oligúria não responsiva a fluidos e diuréticos, diálise para insuficiência renal aguda, azotemia severa aguda - creatinina > 3,5 mg/dL ou 300 µmol/ml
- Disfunção hematológica ou de coagulação
 - Falência da coagulação, transfusão maciça de sangue ou células vermelhas (≥ 5 unidades), trombocitopenia aguda grave (< 50.000 plaquetas/mL)
- Disfunção hepática
 - Icterícia na presença de pré-eclâmpsia, hiperbilirrubinemia aguda grave (bilirrubina > 6,0 mg/dL ou > 100 µmol/L)
- Disfunção neurológica
 - Rebaixamento do nível de consciência, AVC, estado epiléptico não controlado, paralisia total
- Disfunção uterina / histerectomia
 - Hemorragia uterina ou infecção levando à histerectomia

Abreviações: RCP: reanimação cardiopulmonar, VMA: ventilação mecânica assistida, SO₂: saturação de oxigênio, PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação.

ANEXO 5

Parecer Consubstanciado do CEP/IMIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação externa do escore prognóstico CIPHER para mulheres com complicações maternas graves admitidas em UTI obstétrica.

Pesquisador: Leila Katz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97753618.5.1001.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

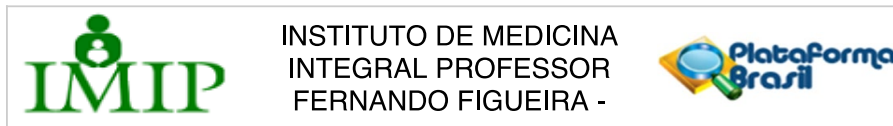
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.979.385

Apresentação do Projeto:

Cenário: Estudos têm mostrado que os escores largamente usados nos cuidados intensivos têm superestimado a morbidade e a morte materna. Um novo modelo matemático mostrou bom poder discriminatório e de calibração para predição de morte materna, tempo prolongado de suporte a vida (sete dias) e intervenções que salvam vidas, porém ainda não foi validado externamente. Objetivo: Validar externamente o modelo multivariável prognóstico CIPHER para predição de morte ou morbidade near miss em gestantes e puérperas admitidas em unidade de terapia intensiva em dois centros de referência no Brasil. Métodos: será realizado um estudo de validação externa de escore prognóstico com dois componentes: o primeiro com delineamento de uma coorte retrospectiva e o segundo, de uma coorte prospectiva. Este estudo será realizado em dois centros de referência no Brasil: O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) localizado na cidade de Campinas, estado de São Paulo, entre 1º de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2015, e o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) localizado na cidade de Recife, estado de Pernambuco, entre agosto de 2018 e setembro de 2019. A população do estudo será composta por

Endereço: Rua dos Coelhos, 300	CEP: 50.070-555
Bairro: Boa Vista	
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756	Fax: (81)2122-4782
E-mail: comitedeetica@imip.org.br	



Continuação do Parecer: 2.979.385

gestantes e puérperas no período de 42 dias após o parto, admitidas na UTI obstétrica. O critério de exclusão: permanência menor que 24 horas na

UTI. Para avaliação do desempenho do escore CIPHER calcularemos a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, assim como a razão de verossimilhança e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para os dois centros onde o estudo será realizado.

Também será usada uma curva ROC para mostrar o contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade ajudando a definir onde fica o melhor

ponto de corte do CIPHER. Faremos uma análise descritiva comparando os resultados do estudo atual com os resultados da validação interna. O

projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP e terá início apenas depois de sua aprovação. Todos os

representantes legais das pacientes serão devidamente esclarecidos sobre os objetivos do Projeto e só serão incluídas aquelas que tiverem

autorização do representante legal, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Validar externamente o modelo multivariável prognóstico CIPHER para predição de morte ou morbidade near miss em gestantes e puérperas

admitidas em unidade de terapia intensiva em dois centros de referência no Brasil

Objetivo Secundário:

Avaliar o poder de discriminação e calibração do modelo CIPHER em prever o desfecho morte materna e morbidade near miss materno; Analisar

individualmente cada variável do modelo CIPHER com o desfecho morte materna e morbidade near miss materno; Comparar o desempenho obtido

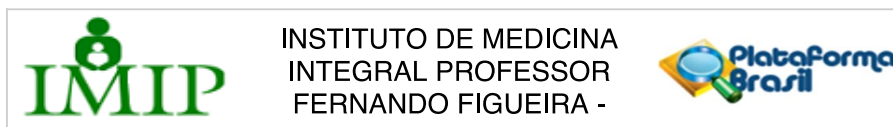
no estudo atual com os resultados do estudo primário na validação interna; Comparar o desempenho do modelo CIPHER entre os dois centros de

referência onde este estudo será realizado; Confrontar o desempenho do CIPHER com o escore SOFA nas primeiras 24 horas de admissão

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados e foi incluído o risco de manuseio de prontuários.

Endereço: Rua dos Coelho, 300		CEP: 50.070-555
Bairro: Boa Vista		
UF: PE	Município: RECIFE	
Telefone: (81)2122-4756	Fax: (81)2122-4782	E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 2.979.385

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendência: 1. Incluir TCLE para participantes no caso de possibilidade de que o mesmo seja aplicável, de acordo com a RESOLUÇÃO CNS N° 466 de 2012:

1.23 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar.

2. Incluir riscos mínimos de toda pesquisa que coleta dados de prontuários dos pacientes; Risco de extravio de documentos no manuseio do prontuário. Risco este que pode ser minimizado pelos pesquisadores quando afirmam que a manipulação vai ser realizada em local apropriado e com zelo.

3. Definir faixa etária. Se incluir menores de idade, anexar TALE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi incluído TCLE para participante e TALE para os menores de idade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas pendências resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1205766.pdf	16/10/2018 12:31:43		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_de_declara.pdf	16/10/2018 12:30:57	Leila Katz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_CIPHER.docx	16/10/2018 12:30:25	Leila Katz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_CIPHER_part.docx	16/10/2018 12:29:52	Leila Katz	Aceito

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-555

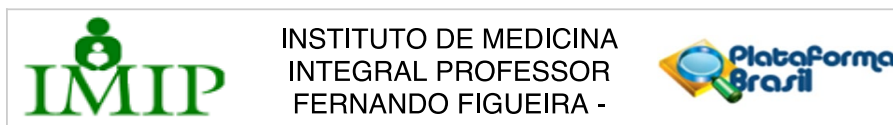
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 2.979.385

Justificativa de Ausência	TCLE_CIPHER_part.docx	16/10/2018 12:29:52	Leila Katz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CIPHER_res.docx	16/10/2018 12:29:17	Leila Katz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CIPHER.docx	04/09/2018 11:06:14	Leila Katz	Aceito
Outros	SIGAP.pdf	28/08/2018 19:34:42	Leila Katz	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	28/08/2018 19:30:14	Leila Katz	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostro.pdf	28/08/2018 19:25:54	Leila Katz	Aceito
Outros	Renato_Souza.pdf	24/08/2018 18:27:27	Leila Katz	Aceito
Outros	Antonio_Neto.pdf	24/08/2018 18:26:54	Leila Katz	Aceito
Outros	Prof_Cecatti.pdf	24/08/2018 18:26:13	Leila Katz	Aceito
Outros	leila_katz.pdf	24/08/2018 18:20:42	Leila Katz	Aceito
Outros	flavio_xavier.pdf	24/08/2018 18:18:21	Leila Katz	Aceito
Outros	Carolina_Ribeiro.pdf	24/08/2018 18:13:56	Leila Katz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 24 de Outubro de 2018

Assinado por:
Edvaldo da Silva Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-555
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

ANEXO 6

Parecer Consubstanciado do CEP/UNICAMP

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo colaborativo e integrado para estimativa de risco em gestações complicadas. Um modelo de predição clínica para gestantes criticamente doentes

Pesquisador: Jose Guilherme Cecatti

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 5

CAAE: 06906912.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.046.997

Data da Relatoria: 20/04/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas a pendências emitidas em parecer no. 348.034, de 2 de agosto de 2013. O projeto foi aprovado com recomendações pela CONEP.

A mortalidade materna é uma ocorrência rara no mundo desenvolvido, com uma razão de mortalidade materna ajustada de 12-24 por 100.000 NV na América do Norte. Contudo, no mundo, aproximadamente 350.000 mulheres morrem cada ano por complicações relacionadas à gravidez. As admissões maternas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) seguem ambas, as complicações obstétricas e não obstétricas na gestação. 0.25-1.5% das internações hospitalares durante a gestação requerem admissão em UTI. Cerca de dois terços destas admissões são devidas a causas obstétricas (e.g. hemorragia e pré-eclâmpsia) e um terço é devido a complicações maternas médicas ou cirúrgicas. Gestantes com condições médicas subjacentes estão super-representadas em estatísticas de mortalidade materna morbidade materna grave. Existe um grande número de modelos de predição de resultados do cuidado crítico em UTI para prever a mortalidade hospitalar, pela incorporação de medidas de desarranjo fisiológico e co-morbididades. Os modelos mais comumente usados são o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) e o Simplified Acute Physiology Score (SAPS). Seu uso em populações obstétricas admitidas em UTI por razões obstétricas para prever a mortalidade hospitalar tem a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.046.997

tendência de superestimar a mortalidade. A gestação e o estado puerperal tem uma fisiologia única. O trabalho cardíaco materno, a frequência respiratória e cardíaca aumentam na gravidez. Da mesma forma, os valores sanguíneos maternos "normais" estão alterados na gravidez, com menores níveis de creatinina, hematócrito e ureia sanguínea. Nenhum modelo de predição de resultado foi desenhado especificamente para uso em pacientes obstétricas. A identificação de variáveis que predizem o resultado de mulheres grávidas ou puérperas admitidas em UTI é o primeiro passo para o desenvolvimento de um novo modelo de predição clínica para pacientes obstétricas em UTI. Tal ferramenta ajudará na provisão de um manejo mais agressivo para aquelas que mais o necessitam.

Métodos: estudo multicêntrico internacional envolvendo 15 hospitais terciários com unidades de terapia intensiva para o tratamento de complicações obstétricas em 10 países. Será desenvolvido um modelo de predição de mortalidade materna e morbidade materna grave com dados retrospectivamente coletados de todas as mulheres que foram admitidas nas UTI dos centros participantes no período de 2001 a 2010 com alguma complicação associada à gestação. Estima-se que o modelo será desenvolvido com informações referentes a 15.000 pacientes, prevendo-se a disponibilidade de informações de 100 pacientes por ano por centro participante do estudo, cerca de 1400 casos para o centro brasileiro. Variáveis sócio demográficas, clínicas e laboratoriais rotineiramente coletadas para essas mulheres em UTI serão incluídas em um modelo de regressão stepwise backward para a predição de resultados maternos adversos. A performance deste modelo será avaliada usando a área sob a curva (AUC) da receiver operating characteristic (ROC). Técnicas de bootstrapping padronizadas serão usadas para avaliar potential overfitting. **Critério de Inclusão:** Mulheres que tenham ingressado na unidade de terapia intensiva da instituição por qualquer complicação grave associada à gestação e que tenham permanecido pelo menos por 24 horas. **Critério de Exclusão:** Não há critérios de exclusão. Como é um estudo retrospectivo, todas as mulheres que tenham ingressado na UTI com complicações obstétricas graves no período serão elegíveis a ter seu prontuário avaliado para inclusão ao estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver e avaliar uma ferramenta de predição para morbidade ou mortalidade materna para gestantes ou puérperas em UTI: o **Collaborative Integrated Pregnancy High-Dependency Estimate of Risk (CIPHER)**.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa coletará dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais das mulheres que estiveram

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.046.997

internadas em UTI, na gestação ou no período após o parto, no período de 2001 a 2010. As informações estão arquivadas em prontuário médico e não haverá nenhuma nova intervenção e de maneira não existe risco previsto. Serão obedecidos os princípios da Resolução CNS/MS 466/12 quanto às questões de sigilo e confidencialidade das informações, garantindo a não identificação das mulheres.

Não haverá benefícios diretos a estas mulheres, uma vez que estiveram internadas em períodos anteriores (2001 – 2010), entretanto a realização da pesquisa poderá trazer benefícios para outras mulheres que tiverem complicações semelhantes a partir das possíveis melhorias para o cuidado obstétrico que poderão ser obtidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador apresentou as seguintes respostas às pendências:

1. Quanto ao documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_69069.pdf", observa-se:

1a. Na página 3 de 5 do documento, item "Riscos", lê-se: "É um estudo retrospectivo que coletará informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de gestantes internadas na UTI, retrospectivamente. Não há riscos associados.". Ressalta-se que, de acordo com a Res. CNS/MS 196/96, item V, Riscos e Benefícios: "Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade." E ainda no item II.8, Risco de Pesquisa: "possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.". Pesquisas retrospectivas podem apresentar riscos, mesmo que mínimos, como por exemplo, os referentes ao sigilo. Solicita-se adequação. Resposta: "Gostaríamos de esclarecer que a pesquisa coletará dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais das mulheres que estiveram internadas em UTI, na gestação ou no período após o parto, no período de 2001 a 2010. Assim, como as informações estão arquivadas em prontuário médico e não haverá nenhuma nova intervenção e dessa maneira não existe risco previsto. Obedeceremos aos princípios da Res. CNS/MS 466/12 quanto às questões de sigilo e confidencialidade das informações garantindo a não identificação das mulheres. Também, não haverá benefícios diretos a estas mulheres, uma vez, que foram estiveram internadas em períodos anteriores (2001 – 2010), entretanto a realização da pesquisa poderá trazer benefícios para outras mulheres que tiverem complicações semelhantes a partir das possíveis melhorias para o cuidado obstétrico que poderão ser obtidas. Essas informações agora fazem parte explicitamente do documento em questão." PENDÊNCIA RESPONDIDA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.046.997

b. Na página 3 de 5 do documento, item "Metodologia Proposta", observa-se que não foram descritas as etapas metodológicas a serem cumpridas para o desenvolvimento da pesquisa. Solicita-se adequação.

Resposta: "No item "Metodologia proposta", em relação às etapas previstas: a primeira será a identificação, pelo número do prontuário ou registro hospitalar, de todos os casos de mulheres internadas no UTI, durante a gestação ou após o parto, por complicações graves. No segundo momento serão levantados os prontuários médicos e os dados sócio demográficos, clínicos e laboratoriais destas mulheres serão transcritos para uma ficha elaborada especificamente para o estudo. As fichas serão identificadas apenas por números, preservando a confidencialidade da identificação da mulher. Todas as informações coletadas serão digitadas em um programa de computador. A terceira etapa será a elaboração de um modelo estatístico que seja capaz de identificar associações entre os dados coletados e os resultados desfavoráveis, ou seja, capazes de predizer estes maus resultados. Estas etapas foram agora introduzidas no item "Metodologia proposta" do documento, conforme solicitação." PENDÊNCIA RESPONDIDA.

c. Na página 4 de 5 do documento, item "Cronograma de Execução", observa-se que a data de início para a coleta dos dados no centro brasileiro está prevista para 01/12/2012, ou seja, antes da data de aceite do projeto de pesquisa pela CONEP, ocorrido em 25/01/2013. Solicitam-se esclarecimentos.

Resposta: "O cronograma de execução foi realizado previamente, mas a pesquisa só será iniciada a partir da aprovação do CEP/CONEP. Para adequação da proposta, os itens foram todos adaptados a um novo cronograma, com início a partir de maio de 2015 pf., no documento." PENDÊNCIA RESPONDIDA.

d. Na página 5 de 5 do documento, item "Orçamento Financeiro". Não foi observado o detalhamento dos gastos a serem utilizados na pesquisa, conforme determinação da Res. CNS/MS nº 292/99, item VII.3. Solicita-se adequação.

Resposta: "Os custos para a realização da pesquisa serão financiados pela FAPESP, aprovação sob o número de Processo 2012/15827-5. Originalmente o orçamento estava alocado apenas em duas linhas, custeio e equipamento, sem especificações. Conforme solicitação, os itens constantes do orçamento estão agora discriminados no documento." PENDÊNCIA RESPONDIDA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.046.997

compromisso de utilização dos dados somente para o presente protocolo de pesquisa, conforme determinação da Res. CNS/MS nº 292/99, item VII.5: "Declaração do uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, de todos os que vão manipular o material.". Solicita-se adequação.

Resposta: "Eu, o coordenador da pesquisa aqui no Brasil, informo e deixo claro que: 1. Não haverá nenhum tipo de intervenção, de coleta, envio ou recebimento de materiais biológicos oriundos de ser humano; 2. Haverá apenas coleta de dados retrospectivos de prontuários de pacientes; 3. Os dados e informações coletados serão utilizados exclusivamente para os fins previstos no protocolo. As responsabilidades, os direitos e obrigações das partes envolvidas encontram-se, como explicado no item anterior, no documento anexo (Final Agreement)." **PENDÊNCIA RESPONDIDA.**

5. Não foi apresentado documento declarando a não participação do pesquisador responsável no delineamento da pesquisa, conforme determinação da Res. CNS/MS nº 292/99, item VII.6: "Parecer do pesquisador sobre o protocolo, caso tenha sido impossível a sua participação no delineamento do projeto.". Solicita-se adequação.

Resposta: "O pesquisador principal brasileiro (JGC) participou e ajudou a definir as variáveis que poderiam ser mais importantes para a construção do modelo estatístico que será utilizado para o estudo, na definição do protocolo e do instrumento para a coleta de dados. Isso já havia sido anteriormente explicado ao CEP local. Portanto, não cabe a declaração de não participação do pesquisador responsável no delineamento da pesquisa." **PENDÊNCIA RESPONDIDA.**

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além dos documentos apresentados na submissão prévia, foram acrescentados pelo pesquisador:

- nova versão do projeto na Plataforma Brasil.
- carta de resposta aos pareceres prévios deste CEP e da CONEP.
- cópia do contrato original entre os participantes em cooperação (final agreement)

Recomendações:

-

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.046.997

compromisso de utilização dos dados somente para o presente protocolo de pesquisa, conforme determinação da Res. CNS/MS nº 292/99, item VII.5: "Declaração do uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, de todos os que vão manipular o material.". Solicita-se adequação.

Resposta: "Eu, o coordenador da pesquisa aqui no Brasil, informo e deixo claro que: 1. Não haverá nenhum tipo de intervenção, de coleta, envio ou recebimento de materiais biológicos oriundos de ser humano; 2. Haverá apenas coleta de dados retrospectivos de prontuários de pacientes; 3. Os dados e informações coletados serão utilizados exclusivamente para os fins previstos no protocolo. As responsabilidades, os direitos e obrigações das partes envolvidas encontram-se, como explicado no item anterior, no documento anexo (Final Agreement).". PENDÊNCIA RESPONDIDA.

5. Não foi apresentado documento declarando a não participação do pesquisador responsável no delineamento da pesquisa, conforme determinação da Res. CNS/MS nº 292/99, item VII.6: "Parecer do pesquisador sobre o protocolo, caso tenha sido impossível a sua participação no delineamento do projeto.". Solicita-se adequação.

Resposta: "O pesquisador principal brasileiro (JGC) participou e ajudou a definir as variáveis que poderiam ser mais importantes para a construção do modelo estatístico que será utilizado para o estudo, na definição do protocolo e do instrumento para a coleta de dados. Isso já havia sido anteriormente explicado ao CEP local. Portanto, não cabe a declaração de não participação do pesquisador responsável no delineamento da pesquisa.". PENDÊNCIA RESPONDIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além dos documentos apresentados na submissão prévia, foram acrescentados pelo pesquisador:

- nova versão do projeto na Plataforma Brasil.
- carta de resposta aos pareceres prévios deste CEP e da CONEP.
- cópia do contrato original entre os participantes em cooperação (final agreement)

Recomendações:

-

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887		
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.046.997

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As recomendações da CONEP e as pendências apresentadas nos pareceres prévios foram adequadamente respondidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O pesquisador se compromete a iniciar a pesquisa apenas após a emissão do parecer de aprovação pelo CEP.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma intervenção oferecida a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.046.997

CAMPINAS, 04 de Maio de 2015

Assinado por:
Monica Jacques de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br