



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIANO MIGUEL SOARES

OTIMIZANDO A AVALIAÇÃO DE RISCO NA GESTAÇÃO ATRAVÉS DA CONSTRUÇÃO DE UMA FERRAMENTA DE APOIO NA INDICAÇÃO DE USO DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NA POPULAÇÃO MATERNA

OPTIMIZING RISK ASSESSMENT DURING PREGNANCY THROUGH THE CONSTRUCTION OF A SUPPORT TOOL IN THE INDICATION OF INTENSIVE CARE UNIT USE IN THE MATERNAL POPULATION

CAMPINAS

2022

FABIANO MIGUEL SOARES

OTIMIZANDO A AVALIAÇÃO DE RISCO NA GESTAÇÃO ATRAVÉS DA CONSTRUÇÃO DE UMA FERRAMENTA DE APOIO NA INDICAÇÃO DE USO DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NA POPULAÇÃO MATERNA

OPTIMIZING RISK ASSESSMENT DURING PREGNANCY THROUGH THE CONSTRUCTION OF A SUPPORT TOOL IN THE INDICATION OF INTENSIVE CARE UNIT USE IN THE MATERNAL POPULATION

Tese apresentada à 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 Saúde Materna e Perinatal

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA
COORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA ADRIANA GOMES LUZ

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
FABIANO MIGUEL SOARES,
E ORIENTADA PELO
PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Soares, Fabiano Miguel, 1977-
So11o Otimizando a avaliação de risco na gestação através da construção de uma ferramenta de apoio na indicação de uso de unidade de terapia intensiva na população materna / Fabiano Miguel Soares. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Rodolfo de Carvalho Pacagnella.
Coorientador: Adriana Gomes Luz.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mortalidade materna. 2. Unidade de terapia intensiva. 3. Saúde materna. 4. Aprendizado de máquina. 5. Aprendizado de máquina supervisionado. I. Pacagnella, Rodolfo de Carvalho, 1974-. II. Luz, Adriana Gomes, 1968-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Optimizing risk assessment in pregnancy through the construction of a support tool in the indication of intensive care unit use in the maternal population

Palavras-chave em inglês:

Maternal mortality

Intensive care units

Maternal health

Machine learning

Supervised machine learning

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Rodolfo de Carvalho Pacagnella [Orientador]

Anderson Pinheiro

Patrícia Moretti Rehder

Rodrigo Pauperio Soares de Camargo

Marcelo Santucci França

Data de defesa: 22-11-2022

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8997-7250>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0320368305710446>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NOME DO ALUNO – FABIANO MIGUEL SOARES

ORIENTADOR: PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

COORIENTADOR: PROF. DRA. ADRIANA GOMES LUZ

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

2. PROF. DR. ANDERSON PINHEIRO

3. PROF. DR. PATRICIA MORETTI REHDER

4. PROF. DR. RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

5. DR. MARCELO SANTUCCI FRANÇA

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: 22/11/2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de forma direta ou indireta permitiram que eu pudesse ter alcançado sucesso nesse processo. De maneira especial agradeço...

... a minha querida Crislaine, sem quem a cumplicidade, paciência e apoio esse trabalho não seria possível,

... aos meus pais, que mesmo de longe sempre apoiaram e incentivaram desde quando isso era apenas um sonho,

... aos meus parceiros na aplicação da técnica de inteligência artificial, Mestre Livia e Prof. Dr. Estevão que foram essenciais em uma etapa tão diferente da minha pesquisa,

... ao meu orientador, Prof. Dr. Rodolfo, que sem o apoio e orientação não teria alcançado o sucesso nessa caminhada,

... a minha coorientadora, Prof.^a. Dr^a. Adriana, que foi muito importante para completar essa caminhada;

... a todos colegas de trabalho, colegas de estudos, professores, que colaboraram com todo o processo para eu atingir o meu objetivo.

RESUMO

Introdução: Embora os indicadores de mortalidade materna apresentem diminuição nos últimos anos antes da Pandemia de covid-19, as expectativas são que não conseguiremos atingir a meta estabelecida pela Organização das Nações Unidas (ONU) para o Desenvolvimento Sustentável em 2030, principalmente diminuindo a ocorrência de mortes evitáveis. As dificuldades que impedem o sucesso para essa meta são multifatoriais, mas podem ser classificadas pelo modelo que descreve os três tipos de demoras na assistência da população obstétrica. A identificação das características da população materna e das estratégias de manejo ao seu cuidado podem servir para a construção de medidas para aperfeiçoar o atendimento, diminuindo as demoras e facilitando a erradicação das mortes evitáveis nessa população. **Objetivos:** Desenvolver uma ferramenta para colaborar no enfrentamento dos atrasos de terceira fase, do modelo de três demoras na assistência a população materna, através de auxílio no manejo de mulheres com foco na utilização de cuidados intensivos. **Método:** Artigo 1 foi desenvolvido um estudo tipo caso-controle, em um hospital universitário terciário, considerando caso as mulheres portadoras de condição potencialmente ameaçadora da vida (CPAV) e controle as mulheres com ausência dessas condições, internadas de Novembro de 2017 a Junho de 2018, na condição de gestante ou puérpera. Após coleta dos dados foi construída a caracterização das mulheres e utilizado Odds Ratio para identificar associação entre ser portadora de CPAV e ocorrência de desfecho desfavorável. Artigo 2 foi realizado o desenvolvimento de um algoritmo para auxílio de indicação de uso de cuidados intensivos em mulheres, através da técnica de Aprendizagem de Máquina (ML), utilizando como base de dados o banco da Rede Brasileira de Vigilância de Morbidade Materna Grave (REDE). Foram utilizados três algoritmos diferentes e posteriormente avaliados os seus indicadores de desempenho para escolha do melhor, além disso, aplicamos o algoritmo Local Interpretable Model-Agnostic Explanations (LIME) para explicar individualmente as predições oferecidas pelo modelo escolhido. **Discussão:** A identificação de associação de desfecho materno e neonatal desfavorável com mulheres portadoras de complicação na fase inicial de gravidade clínica (CPAV) reforça que a identificação precoce dessas mulheres e o oferecimento de uma assistência oportuna podem influenciar no contínuo da morbimortalidade materna. A utilização de leitos de UTI esteve presente

entre essas mulheres, mas não de forma homogênea, reforçando a necessidade da construção de uma ferramenta para auxiliar na utilização desse recurso terapêutico. Foi construída uma ferramenta para auxiliar os profissionais na decisão de utilizar cuidados intensivos para o manejo das mulheres e os resultados da ferramenta até o momento são positivos. A sua aplicação de forma sistemática demonstra influenciar em situações como as descritas no artigo 01 de utilização inadequada de UTI.

Conclusão: Ocorreu associação entre ser portadora de CPAV e desfecho desfavorável, assim como associação com a utilização de cuidados intensivos por essa população. Foi possível o desenvolvimento de uma ferramenta através da técnica de aprendizagem de máquina, capaz de auxiliar na indicação de utilização de UTI, no entanto para a sua aplicabilidade rotineira são necessários ajustes que a torne mais fácil de ser replicada.

Palavras chaves: Mortalidade Materna, Unidade de Terapia Intensiva, Saúde Materna, Aprendizado de Máquina, Aprendizado de Máquina Supervisionado

Abstract

Introduction: Although maternal mortality indicators had been decreasing in recent years before the Covid-19 Pandemic, expectations are that we will not be able to reach the goal established by the United Nations (UN) for Sustainable Development in 2030, mainly by decreasing the occurrence of preventable deaths. The difficulties that prevent success towards this goal are multifactorial, but can be classified by the model that describes the three types of delays in the care of the obstetric population. The identification of the characteristics of the maternal population and the management strategies for its care can serve to build measures to optimize care, reducing delays and facilitating the eradication of preventable deaths in this population. **Objectives:** Develop a tool to collaborate in dealing with delays in the third phase, of the model of three delays in assistance to the maternal population, through assistance in the management of women with a focus on the use of intensive care. **Method:** Article 1, a case-control study was developed in a tertiary university hospital, considering the case of women with a potentially life-threatening condition (PLTC) and controlling women with the absence of these conditions, hospitalized from November 2017 to June 2017. 2018, as a pregnant or postpartum woman. After data collection, the characterization of the women was constructed and the Odds Ratio was used to identify an association between having PLTC and the occurrence of an unfavorable outcome. In article 2, an algorithm was developed to help indicate the use of intensive care in women, through the Machine Learning (ML) technique, using the database of the Brazilian Network for Severe Maternal Morbidity Surveillance (REDE). Three different algorithms were used and their performance indicators were later evaluated to choose the best one, in addition we applied the Local Interpretable Model-Agnostic Explanations (LIME) algorithm to explain the predictions offered by the chosen model. **Discussion:** The identification of an association of unfavorable maternal and neonatal outcomes with women with complications in the initial phase of clinical severity (PLTC) reinforces that the early identification of these women and the provision of timely assistance can influence the continuum of maternal morbidity and mortality. The use of ICU beds was present among these women, but not homogeneously, reinforcing the need to build a tool to assist in the use of this therapeutic resource. A tool was built to assist professionals in the decision to use intensive care for the management of women and the results of

the tool so far are positive. Its systematic application demonstrates influence in situations such as those described in article 01 of inappropriate use of the ICU.

Conclusion: There was an association between having PLTC and an unfavorable outcome, as well as an association with the use of intensive care by this population. It was possible to develop a tool through the machine learning technique, capable of assisting in the indication of ICU use, however, for its routine applicability, adjustments are necessary to make it easier to replicate.

Keywords: Maternal Mortality, Intensive Care Unit, Maternal Health, Machine Learning, Supervised Machine Learning

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLAP	Centro Latino Americano de Perinatologia
CLAP/SMR	Centro Latino Americano de Perinatologia/Saúde da Mulher e Saúde Reprodutiva
CPAV	Condições Potencialmente Ameaçadoras da Vida
GBM	Gradient Boosting Machine
GRD	Grupo de Risco para Drogadição
IA	Inteligência Artificial
IMC	Índice de Massa Corpórea
LIME	Local Interpretable Model-Agnostic Explanations
ML	Aprendizado de Máquina
MM	Morte Materna
MMG	Morbidade Materna Grave
MSS	Maternal Severity Score
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
REDE	Rede de Vigilância de Morbidade Materna
Rede CLAP	Rede de Vigilância de Morbidade materna do CLAP
SIP	Sistema de Informático Perinatal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
XGBoost	Extreme Gradient Boosting

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
OBJETIVOS.....	19
MATERIAIS E MÉTODOS	20
Estudo 1.....	20
Estudo 02.....	22
RESULTADOS	27
Artigo 01 - Morbidity and influence of potentially life-threatening conditions on maternal and neonatal outcomes in a tertiary maternity hospital	27
Artigo 02 - Using Machine Learning to support ICU indication for the obstetric population: Construction and validation of a tool	46
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85
ANEXO 01 - Aprovação Ética -Estudo Rede CLAP- Artigo 01	96
ANEXO 02 - Aprovação Ética -Estudo Rede Brasileira de Vigilância Materna - Artigo 02	103
ANEXO 03 - Comprovante de submissão - Artigo 01	105

INTRODUÇÃO

A morte materna tem sido reconhecida como um desafio mundial desde a década de 80 e 90, quando pesquisadores destacaram o seu impacto na saúde das populações. A Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a estimular os países a reconhecerem a morte materna como um problema de saúde pública, além de desenvolverem medidas de enfrentamento, pois a maior parte das mortes maternas acontecem por complicações que poderiam ser prevenidas ou tratadas.(1)

Os estudos iniciais de investigação da morte materna apresentaram dificuldades devido a falhas na identificação da sua ocorrência e também por se tratar de um evento raro em números absolutos, dificultando a sua utilização como desfecho de estudos.(2,3) Essa dificuldade foi minimizada pela normatização dos conceitos de morbidade materna grave e *near miss* materno em estudos relacionados à saúde materna proposta pela OMS em 2009.

O conceito de morbidade materna grave agrupa as mulheres que apresentaram durante o processo gestacional uma complicação potencialmente ameaçadora da vida (CPAV) e seus estados evolutivos negativos. Uma parcela das mulheres com CPAV tem a complicação solucionada espontaneamente ou após tratamento, no entanto uma parte evolui desfavoravelmente, apresentando disfunções orgânicas independente de receber tratamento. Aquelas que sobrevivem a essa condição de quase morte serão classificadas como *near miss* materno, enquanto as que não sobrevivem compõem o índice de morte materna.(3)

A partir desta normatização foram conduzidos estudos locais e de abrangência internacional que definiram melhor a ocorrência da morbidade e as características das mulheres portadoras de morbidade materna ao redor do mundo, fornecendo informações importantes para a definição de estratégias para enfrentamento dessas condições.(4–6) A evolução da diminuição das razões de morte materna em nível mundial nas últimas décadas foi significativo, no entanto as estimativas mostram que será difícil atingir a meta estabelecida pela Organização

das Nações Unidas (ONU) para o ano de 2030, pois ainda existem dificuldades em relação à assistência da saúde materna.(7)

A existência dessas dificuldades pode ser explicada pelo reconhecimento de diferenças nas condições sociais, econômicas e da assistência de saúde entre essas mulheres em diferentes locais no mundo, apesar de características individuais semelhantes entre as mulheres portadoras de morbidade materna.(8) Dessa forma, as estratégias que serão utilizadas para melhorar a saúde da população materna, não podem ser baseadas apenas em características individuais, mas também considerar características populacionais (como taxas de natalidade e mortalidade) e características locais da assistência de saúde da população materna. Baseado nessa compreensão foi desenvolvido o conceito de transição obstétrica.(8,9)

O conceito de classificação de transição obstétrica avalia e estratifica os países em cinco estágios.

- No estágio I (Razão de Morte Materna >1.000 mortes maternas/100.000 nascidos vivos) é caracterizado pela fertilidade e mortalidade materna alta, com a predominância de causas de mortalidade materna associadas a complicações do período materno. A maior parte das mulheres não recebe assistência obstétrica profissional ou não têm acesso a estabelecimentos de saúde.
- No estágio II (Razão de Morte Materna: 999-300 mortes maternas/100.000 nascidos vivos) a mortalidade e fertilidade permanecem elevadas e as causas de morte materna são semelhantes ao estágio I. No entanto, existe uma maior procura e recebimento de atendimento em unidades de saúde.
- No estágio III (Razão de Morte Materna: 299-50 mortes maternas/100.000 nascidos vivos) as taxas de fertilidade são menores que nos estágios anteriores, no entanto as causas da mortalidade ainda estão associadas a complicações do período materno. Um número maior de mulheres busca a assistência à saúde, a qualidade da assistência de saúde oferecida não é homogênea, existem realidades diferentes em relação ao manejo da população obstétrica dentro do país.

- No estágio IV (Razão de Morte Materna: <50 mortes maternas/100.000 nascidos vivos) as taxas de mortalidade materna e fertilidade são baixas, as principais causas relacionadas às mortes são relacionadas a causas indiretas, particularmente as doenças não transmissíveis adquirem maior importância.
- No estágio V (Razão de Morte Materna: <5 mortes maternas/100.000 nascidos vivos) as taxas de fertilidade e morte materna são muito baixas e todas as mortes maternas evitáveis são de fato evitadas; assim como no estágio IV as causas de morte materna são indiretas, não associadas ao período materno.(8,9)

A identificação do estágio de transição obstétrica de um país pode nortear as políticas públicas para a saúde da mulher e servir como fundamentação para a construção de estratégias para enfrentamento de dificuldades que impedem a progressão da nação dentro desse conceito.(8)

As dificuldades em relação ao atendimento da saúde da mulher utilizadas na classificação do conceito de transição obstétrica são citadas no modelo proposto em 1994, por Thaddeus e Maine, que cita a presença de três fases de demoras no atendimento materno.(10)

A primeira demora é caracterizada pela demora da mulher ou familiar na decisão em procurar atendimento, possibilitando uma evolução de condições clínicas para um nível que aumente as chances da evolução desfavorável. A segunda demora é o atraso em chegar ao serviço de saúde proporcional ao seu nível de necessidade, situações com maior gravidade clínica precisam de um atendimento com maior complexidade e ausência dessa oferta pode facilitar a evolução do desfecho grave para essas mulheres. E a terceira demora pode ser explicada pela demora na assistência fornecida pelo profissional da saúde, o manejo inadequado das condições clínicas da mulher também aumenta o risco da evolução do desfecho materno desfavorável.(11)

A influência negativa das demoras na evolução clínica da mulher, já foi relatada em outras publicações (12–15) e reconhecidamente a adoção de medidas

que minimizam essas demoras, podem trazer melhorias em relação à saúde materna.(11,16)

No entanto, medidas diferentes devem ser adotadas na busca de minimizar cada uma das três fases de demora.

Para as demoras de primeira fase, na busca pela assistência de saúde, o foco deve ser a usuária e as medidas devem ser mais abrangentes, envolvendo conceitos como educação, auto valorização e reconhecimento de direitos.(17–19)

As demoras de segunda fase estão sob a responsabilidade dos organizadores da rede de assistência à saúde da mulher, dessa forma as medidas utilizadas devem ser voltadas para a organização da rede para atendimento à saúde materna oferecendo assistência proporcional as necessidades apresentadas pela população da localidade.(11,18,20,21)

Nas demoras de terceira fase, as medidas devem ser direcionadas aos profissionais que atuam nessa área, minimizando dificuldades na identificação e manejo da paciente obstétrica, principalmente a paciente portadora de MMG.(11,15,22–24)

Como já descrito as demandas para correção dos três tipos de demora são necessárias e suas abordagens devem compor as estratégias públicas para melhorar o status da assistência à população obstétrica, no entanto é importante destacar que enquanto as medidas para diminuição da primeira e segunda demora exigem ações em âmbito governamental, as medidas voltadas para o terceiro tipo de demora possuem um componente direcionado para as ações individuais do profissional, especialmente medidas voltadas para a educação continuada e treinamento de equipe na percepção de riscos e gravidades, facilitando a aplicação de estratégias para enfrentamento desse tipo de demora.

Refletindo sobre a terceira demora é necessário reconhecer que o manejo de mulheres com MMG é complexo, pois além da condução do aspecto obstétrico é necessário o manejo da gravidade clínica e para isso é necessário à identificação do risco de evolução clínica desfavorável.(25) Devido a quantidade de fatores que influenciam nessa identificação existe o risco de ocorrer falhas nesse processo (11,23,26) gerando divergência na adoção de medidas que podem alterar o

desfecho materno como, por exemplo, a utilização de unidade de cuidados intensivos (UTI).(27,28)

A internação nessas unidades de cuidados intensivos (UTI) para a população em geral segue o princípio da concentração em um mesmo local: estrutura física, recursos materiais e recursos humanos adequados para o atendimento de pessoas com risco ou características de gravidade clínica.(25) Para a população materna o uso de cuidados intensivos deve adotar o mesmo padrão de utilização, no entanto além da dificuldade em comum a com a população em geral para acesso a essa conduta terapêutica, como a disponibilidade de leitos, a população materna ainda possui fatores complicadores como a complexidade do manejo da paciente obstétrica grave e as dificuldades para identificação da gestante de risco.(29–32)

A construção de redes de vigilância de morbidade materna tem fornecido informações importantes sobre o manejo das gestantes de risco e gerado dados sobre como ocorre a utilização dos leitos de UTI entre a população materna. Podemos observar que a utilização entre essas gestantes não é uniforme (4,5,12,32) e admissões em UTI sem critérios de gravidade podem não trazer os benefícios esperados em relação ao desfecho materno.(33,34)

Atualmente existem ferramentas que auxiliam na estratificação de gravidade clínica de pacientes em internação e permitem a predição de evolução para um desfecho materno grave, isso permite identificar mulheres com disfunções orgânicas graves e encaminhá-las para unidades de cuidados intensivos. No entanto, essas ferramentas não foram construídas com o objetivo de sugerir a utilização de cuidados intensivos como conduta terapêutica, dificultando o seu uso em especial para essa função em mulheres sem graves disfunções orgânicas.(31,35–37) Mediante essa complexidade na identificação de risco e do manejo da mulher com MMG em associação com a possibilidade de um resultado não efetivo da utilização de cuidados intensivos para as mulheres sem critérios claros de gravidade clínica (33,34), a adoção de modelos que individualizem a proposta de tratamento para as mulheres pode trazer resultados melhores.(38,39)

A criação de uma conduta terapêutica individualizada baseada em características genéticas, biomarcadoras, fenotípicas ou psicossociais que distinguem um determinado paciente de outros pacientes com apresentações

clínicas semelhantes, comuns entre as pessoas portadoras da queixa e considerando as características individuais da paciente é o que chamamos de Medicina de Precisão, geralmente se utiliza um sistema de inteligência artificial que tenha a capacidade de identificar a melhor conduta para queixa para aquele indivíduo, considerando as condutas adotadas de forma não específica para os portadores daquela condição e condutas específicas para as condições únicas daquele indivíduo.(38,39)

Esse tipo de Medicina tem mostrado resultados significativos na predição e manejo na saúde da mulher em vários segmentos, dentro da área de oncologia (40,41), da medicina fetal (42,43), dos transtornos mentais perinatais (44), da monitorização da vitalidade fetal (45) e na predição de trabalho de parto prematuro.(46,47) Permite a utilização das características individuais da mulher para definir uma conduta assistencial personalizada, gerando um tratamento direcionado para aquela mulher específica.(39) A expansão da utilização para outras áreas da saúde da mulher pode colaborar na busca de soluções de dificuldades, como o manejo da paciente com MMG e consequentemente reduzir a demora de terceira fase, repercutindo na assistência a população obstétrica e nas taxas de mortalidade materna.

A construção de uma Medicina de Precisão depende do desenvolvimento de estudos que explorem uma grande quantidade de dados para a produção de evidências científicas sobre estratégias adequadas para solucionar problemas considerando as características individuais das mulheres, dessa forma, a utilização de tecnologia de inteligência artificial pode auxiliar nesse processo e produzir resultados mais seguros.(48,49)

A inteligência artificial (IA) pode ser definida como o uso máquinas para resolver para que resolvam problemas, simulando raciocínio científico através de algoritmos complexos.(50) Ela é composta por quatro subconjuntos: visão computacional, processamento de linguagem natural, redes neurais artificiais e aprendizagem de máquina.(50) Esses elementos de aprendizagem de máquina (ML – sigla para Machine Learning) têm sido utilizada com sucesso para previsão de infecção do sítio cirúrgico, melhorar a o desempenho da tecnologia de reprodução assistida e na predição de ocorrências de partos prematuros, apresentando

resultados que superam o desempenho da utilização de modelos matemáticos tradicionais como a regressão logística.(46,48,51,52)

A aprendizagem de máquina é um elemento da IA e permite que modelos computacionais identifiquem padrões em grandes conjuntos de dados complexos, e então utilize esses padrões para fazer previsões e replicar em outras amostras fora dos conjuntos de dados. Essa técnica tem como principal característica a identificação de padrões muito sutis que dificilmente seriam identificados por análises com modelos estatísticos tradicionais.(50) Ela pode ser classificada em, supervisionada ou não supervisionada, dependendo dos dados utilizados e do resultado esperado com a sua aplicação. No caso da ML supervisionada previamente temos conhecimento dos desfechos das amostras dos bancos de dados utilizados, dessa forma o objetivo é capacitar um algoritmo para prever automaticamente os padrões do banco de dados que geraram o resultado, enquanto no ML não supervisionado o objetivo é identificar padrões nos dados desconhecendo o desfecho que esses dados podem gerar.(53)

A aplicação de ML ou qualquer outro elemento de IA não é um método infalível e apesar do seu comportamento promissor na solução para problemas complexos, ela possui limitações. A maior limitação da utilização dessa técnica está nos dados utilizados pelo algoritmo para construção dos resultados, na literatura encontramos relatos onde as análises baseadas em modelos estatísticos tradicionais apresentaram resultados melhores que a utilização de ML.(54) A utilização de bancos de dados que apresentem dados imprecisos ou tendenciosos, vai produzir respostas inadequadas seguindo o mesmo padrão.(55) Além disso, como em qualquer análise onde se explore dados, a qualidade dos resultados é consequência de uma pergunta científica correta e se existem dados adequados para realizar essa tarefa.(50)

Em resumo, a adoção da técnica de ML como estratégia de Medicina de precisão para as mulheres com MMG, pode ser uma alternativa para promover medidas de redução das demoras de terceira fase, através da sua aplicação para resolução de problemas relacionados ao manejo dessa população, como a construção de uma ferramenta para auxiliar na indicação de uso de UTI como parte da conduta terapêutica, quando construída através de um Banco de dados consistente.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver uma ferramenta para colaborar no enfrentamento das demoras de terceira fase, do modelo de três demoras na assistência a população materna, através de auxílio no manejo de mulheres com complicações graves, com foco na utilização de cuidados intensivos.

Específicos

1. Identificar a associação de desfecho materno e neonatal desfavorável e utilização de cuidados intensivos por mulheres com condições potencialmente ameaçadoras da vida.
2. Desenvolver um modelo computacional com capacidade de sugerir a utilização de unidade de terapia intensiva no manejo assistencial da mulher com morbidade materna grave.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização dessa tese foram desenvolvidos dois estudos distintos com a temática que envolviam a caracterização e manejo das mulheres com Morbidade Materna Grave, mas com métodos distintos que estão descritos nos parágrafos a seguir.

Estudo 1

O primeiro estudo, um estudo tipo caso-controle utilizando dados de prontuários médicos de um hospital terciário, chamado “Morbidade e influência das condições potencialmente ameaçadoras da vida nos desfechos maternos e neonatais em uma maternidade terciária”.

Para alcançar o objetivo desse estudo foram utilizados dados coletados em prontuários médicos eletrônicos, em uma maternidade terciária, no período de novembro de 2017 e junho de 2018 de mulheres internadas com condições potencialmente ameaçadoras da vida e os desfechos maternos e neonatais. Durante a identificação das mulheres elegíveis (casos) foram identificadas também mulheres sem morbidade associada (controles). Foram acrescentados aproximadamente quatro controles para cada caso incluído no estudo. Esse serviço hospitalar está localizado no interior de São Paulo, atua como centro de referência para população obstétrica em nível municipal e regional, sendo reconhecido como um centro de excelência e classificado como nível terciário em relação ao nível de complexidade das mulheres atendidas.

Foram incluídas no estudo as mulheres gestantes ou puérperas que internaram na maternidade durante o período de coleta. Para o grupo denominado “caso” era necessário apresentar uma condição potencialmente ameaçadora da vida (CPAV) (56) e no caso do grupo “controle”, mulheres gestantes ou puérperas internadas na maternidade no mesmo período, mas sem a presença de CPAV. Consideramos mulheres com CPAV, aquelas apresentaram as seguintes condições clínicas: hemorrágicas (descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, acretismo placentário, prenhez ectópica, rotura uterina, hemorragia grave por aborto,

hemorragia pós-parto, atonia uterina, retenção placentária, laceração de trajeto de parto e coagulopatia), hipertensivas (pré-eclampsia grave, eclampsia, hipertensão arterial grave e HELLP síndrome), outras condições (edema pulmonar, convulsões, sepse grave, endometrite pós-parto, endometrite pós-aborto, infecção de foco urinário, infecção de foco pulmonar, trombocitopenia <100 mil, crise tireotóxica, choque, insuficiência respiratória aguda, acidose, cardiopatia, acidente vascular cerebral, distúrbios de coagulação, tromboembolismo, cetoacidose diabética, icterícia, disfunção hepática, meningite e insuficiência renal aguda) e utilização de manejo de gravidade (transfusão de hemoderivados, acesso venoso central, admissão em UTI, hospitalização >7dias, intubação não relacionada à anestesia, retorno à sala cirúrgica, intervenção cirúrgica maior -histerectomia ou laparotomia- e uso de sulfato de magnésio).

Após a seleção das mulheres participantes do estudo foram coletadas informações relacionadas à: identificação hospitalar (número de registro hospitalar); caracterização sociodemográfica (idade, etnia, escolaridade e estado civil), caracterização obstétrica (número de consultas de pré-natal, paridade, número de cesáreas prévias, número de partos vaginais prévios, número de abortos prévios, presença de gemelaridade nesta gestação); histórico de saúde (antecedentes patológicos, GRD (Grupo de Risco de Drogadição)); caracterização do parto (idade gestacional no momento da resolução do parto, presença de indução de trabalho de parto, tipo de resolução de parto, vitalidade neonatal ao nascimento, peso do recém-nascido ao nascimento, apgar do 5º minuto de vida) e caracterização de intercorrências maternas (presença de complicações maternas, necessidade de intervenções de manejo de gravidade, internação em UTI).

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha Excel® e com os pacotes estatísticos EPI-INFO® e SPSS® v19 foram analisados. A unidade de análise foi a mulher; para as gestações gemelares foi considerado o desfecho menos satisfatório entre os recém-nascidos para as variáveis de desfecho neonatal (vitalidade neonatal ao nascimento, peso ao nascimento e Apgar no 5º minuto de vida).

Após organização dos dados e realizado a análise estatística dos dados foi construído um fluxograma com a distribuição das mulheres incluídas no estudo, uma tabela com a identificação da frequência das variáveis coletadas com o cálculo de

Odds Ratios para a relação entre a presença de CPAV e as variáveis. Também, foi realizada uma análise de regressão logística binária considerando os fatores identificados na análise inicial.

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE 56933116.0.1001.5404). Como os dados utilizados foram coletados de prontuários após a alta da paciente, foi solicitado a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para as mulheres participantes no estudo.

Estudo 02

O segundo estudo chamado “Usando Machine Learning para apoiar a indicação de UTI para a população obstétrica: Construção e validação de uma ferramenta”, objetivou a criação de uma ferramenta para auxílio à indicação de admissão em UTI através de inteligência artificial.

Para alcançar o objetivo de desenvolver uma ferramenta para identificar a necessidade de internação em UTI entre mulheres portadoras de morbidade materna, utilizamos a técnica de aprendizagem de máquina, uma modalidade de inteligência artificial. Essa técnica é baseada no treinamento de um algoritmo para que consiga identificar padrões dentro de um conjunto grande de variáveis e suas inter-relações e identifique uma previsão de resposta para uma variável específica.

O banco de dados utilizado para a construção da ferramenta foi o da Rede Brasileira de Vigilância de Morbidade Materna Grave (REDE), estudo multicêntrico, envolvendo 27 centros de referência obstétrica no Brasil que ocorreu entre os anos de 2009 e 2010. Esse banco de dados inclui informações confiáveis sobre 9.555 mulheres portadoras de MMG. O protocolo de pesquisa do estudo original e suas análises secundárias foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição coordenadora (documento CEP 027/2009), bem como pelos CEPs locais de cada centro participante.

Para a análise do presente estudo foram utilizadas 135 variáveis (Apêndice 01 e 02) entre atributos clínicos, sociais e de gestão da assistência de todas as 9.555 mulheres portadoras de MMG que desenvolveram ou não desfecho materno

grave (composição de casos de morte materna e near miss materno).(3) O grupo de variáveis foi subdividido em variáveis de caracterização clínica, caracterização obstétrica, antecedentes patológicos e caracterização de gravidade clínica. Além disso, foi considerado na análise um escore de gravidade, o Maternal Severity Score (MSS) (57). Entre as 135 variáveis utilizadas, a variável admissão em UTI foi considerada como desfecho e as outras 134 variáveis utilizadas foram consideradas como possíveis variáveis preditoras.

A variável principal de desfecho, as internações em UTI, ocorreram em 21,5% das pacientes com MMG. Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados com a finalidade de entender melhor o perfil das pacientes e remover e/ou tratar variáveis com muitos dados faltantes.

Das variáveis utilizadas no estudo, as variáveis IMC (Índice de Massa Corpórea), cor, escolaridade, estado civil, número de gestações, número de partos, número de abortos, números de cesáreas, pré-natal, idade gestacional na admissão, idade gestacional na resolução, aborto espontâneo/induzido, aborto seguro/inseguro, outras condições de morbidade, parto uterino e tipo de parto possuíam dados faltantes. As variáveis aborto espontâneo/induzido, aborto seguro/inseguro, outras condições de morbidade e parto uterino foram removidas por terem um percentual alto de valores faltantes (>50%). Nos demais casos, os dados faltantes foram substituídos pela moda da variável, tanto para as variáveis categóricas quanto para as contínuas. As variáveis que receberam substituições foram IMC (substituição de 58%), Cor (substituição de 25%), Escolaridade (substituição de 28%), Estado Civil (substituição de 16%), Número de Gestações (substituição de 01%), Número de Partos (substituição de 01%), Número de Abortos (substituição de 01%), Número de Cesáreas (substituição de 02%), Número de Consultas de Pré Natal (substituição de 22%), Idade Gestacional na Admissão (substituição de 03%), Idade Gestacional na Resolução (substituição de 06%) e Tipos de Parto (substituição de 0,4%).

Após o tratamento do banco de dados, foram aplicados modelos computacionais supervisionados, buscando a construção de uma ferramenta de apoio para indicação de admissão em UTI. Esses modelos utilizam a técnica de aprendizagem de máquina (ML), um dos elementos da inteligência artificial (IA). Para essa aplicação, as amostras do banco foram aleatoriamente subdivididas em três

grupos. O primeiro grupo identificado como teste (15% - 1433), essas mulheres foram separadas e utilizadas para a validação do algoritmo construído pelos três modelos no final do processo, dessa forma essas mulheres não participaram do desenvolvimento da calculadora diretamente. O restante das mulheres foi subdividido nos grupos desenvolvimento (70% - 6688) e validação em treino (15% - 1433).

O grupo desenvolvimento foi utilizado para capacitar o modelo para gerar o algoritmo com a função que desejamos (indicar a utilização de cuidados intensivos), enquanto o grupo validação em treino foi utilizado para corrigir situações de sobreajuste do modelo (overfitting), quando o modelo se ajusta bem ao conjunto de dados utilizados na sua construção, mas não se mostra tão eficaz para outros dados.

Os modelos utilizados foram o de Floresta Aleatória (58), Gradient Boosting Machine (GBM) (59) e Extreme Gradient Boosting (XGBoost) (60). Esses modelos analisam as variáveis oferecidas procurando padrões que podem ser utilizados para prever o desfecho estabelecido.(50) Os modelos são baseados em árvores binárias, onde as respostas oferecidas para uma sequência de perguntas com respostas dicotômicas traça um caminho até um desfecho e o resultado final é influenciado pelas escolhas realizadas nesse caminho. No entanto, enquanto o modelo de Floresta Aleatória utiliza árvores de decisão, partindo do nó raiz até as folhas das árvores, atribuindo ao final deste processo uma classe à observação (58); os modelos GBM e XGBoost fazem uso de árvores de regressão, cuja estrutura é similar a das árvores de decisão, porém, ao final do processo é atribuída um valor à observação e não uma classe (59,60). Dessa forma utilizam mecanismos diferentes para identificar o impacto que determinada variável tem sobre o resultado. (53,61)

Aplicamos também o algoritmo Local Interpretable Model-Agnostic Explanations (LIME) para explicar as predições oferecidas pelo modelo escolhido. A sua aplicação permite identificação de quais fatores indicavam a predição e quais fatores contraindicaram para cada predição individual.(62) A explicação gerada com aplicação do LIME tem a finalidade de permitir a visualização gráfica da interpretação realizada pelo modelo computacional adotado e aumentar a confiança nos resultados do modelo.(63)

Todos os modelos foram ajustados utilizando bootstrapping ou validação cruzada em complemento com a técnica de grid search, onde variamos os hiperparâmetros. A métrica utilizada para avaliação do grid search foi a acurácia. Consideramos também a diferença entre os valores de treino e teste da acurácia, de forma a evitar superajuste.

Os resultados foram avaliados em uma matriz de confusão com a relação entre os resultados esperados e obtidos do teste diagnóstico. O desempenho do modelo foi obtida utilizando duas medidas: a AUC da curva ROC (área abaixo da curva ROC), e as curvas de calibração dos modelos. A AUC mede a capacidade do modelo de discriminação entre pacientes de alto e baixo risco, mas não nos permite compreender como o modelo performa em todas as possíveis predições, isto pode ser medido através das curvas de calibração. As curvas de calibração mostram a relação entre a predição do modelo e o desfecho observado no grupo associado, onde um modelo perfeitamente calibrado deveria ser uma reta de 45°.

Valores de acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo foram apresentados em tabela para cada um dos modelos. Medidas como sensibilidade, especificidade não são recomendadas para avaliação de modelos clínicos porque estas medidas só podem ser calculadas após a introdução de pontos de corte (thresholds) artificiais. Embora estes pontos de corte sejam úteis para calcular medidas de acurácia e precisão e classificação de testes diagnósticos, eles podem levar a uma perda de informação na prática clínica.

Sobre os pontos de corte para a decisão, enquanto nos modelos de Floresta Aleatória não é necessário aplicar um ponto de corte, pois a classificação é feita via voto majoritário das árvores de decisão, nos modelos GBM e XGBoost, devido ao uso das árvores de regressão o resultado dos modelos é probabilidade do evento acontecer, assim é necessário um ponto de corte. O ponto de corte usual é 0,5 e foi esse ponto aplicado neste trabalho.

Para identificar a existência de diferença entre a predição dos modelos foi aplicado o teste de Wilcoxon. Trata-se de um teste alternativo ao teste t pareado, não paramétrico. Para realização desse teste se faz necessário que o mesmo conjunto de teste seja aplicado para todos os modelos, assim o teste irá avaliar os escores dos diferentes modelos em uma mesma amostra. A hipótese nula é de que a

mediana das diferenças entre os classificadores é igual a zero, ou seja, não há diferenças entre os classificadores.(64)

Buscando identificar uma correlação entre as variáveis preditoras (utilizadas pelo modelo) e a variável de desfecho (resultado do modelo) foi aplicado o teste de correlação de Pearson (65).

Os classificadores foram desenvolvidos no software R versão 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing). Utilizou-se um computador processador Intel (R) Core (TM) i7-5500U CPU @ 2.40 GHz/8 Gb (RAM), Sistema Operacional Windows10 Pro x64. Não houve financiamento direto para o estudo. A autora LORCL recebeu bolsa de mestrado da CAPES-BR. O artigo foi construído conforme proposto pelo checklist TRIPOD.(66)

RESULTADOS

Artigo 01 - Morbidity and influence of potentially life-threatening conditions on maternal and neonatal outcomes in a tertiary maternity hospital

Authors:

Fabiano Miguel Soares ¹ -ORCID 0000-0002-8997-7250

Erika Fujito ² -ORCID 0000-0002-0789-7995

Carla Silveira ³ -ORCID 0000-0001-6913-8436

José Guilherme Cecatti ⁴ -ORCID 0000-0003-1285-8445

Rodolfo de Carvalho Pacagnella ⁵ -ORCID 0000-0002-5739-0009

Adriana Gomes Luz ⁶ -ORCID 0000-0001-9863-9993

Corresponding Author:

Adriana Gomes Luz

Address: School of Medical Sciences (FCM- UNICAMP). Mailbox 6111.
Campinas/SP CEP: 13081-970

Institutional affiliation:

^{1,2,3,4,5,6} Department of Tocogynecology - DTG, School of Medical Sciences - FCM,
State University of Campinas - UNICAMP

Conflict of interest:

There were no conflicts of interest.

Contributions:

Fabiano Miguel Soares¹ - Substantial contribution to the conception and design, data collection and data analysis and interpretation. Writing of the article and final approval of the version to be published

Erika Fujito² - Contribution to data collection and data analysis and interpretation.

Carla Silveira³ - Contribution to data collection and data analysis and interpretation.

José Guilherme Cecatti ⁴ - Substantial contribution to the conception and design, relevant critical review of the intellectual content and final approval of the version to be published

Rodolfo de Carvalho Pacagnella ⁵ - Substantial contribution to the conception and design and analysis and interpretation of data, relevant critical review of the intellectual content and final approval of the version to be published

Adriana Gomes Luz ⁶ - Substantial contribution to the conception and design and analysis and interpretation of data, relevant critical review of the intellectual content and final approval of the version to be published

Research

Objective: To identify the profile of potentially life-threatening conditions (PLTCs) and the associations with maternal and neonatal outcomes of a maternal population in a tertiary health service. **Methods:** Case–control analysis of data from a pilot project implemented in a tertiary hospital for the construction of a maternal surveillance network. Women with PLTC were considered cases, and those who did not have this condition were considered controls. Through the identification of the frequency of the variables and the calculation of odds ratios, the associations between PLTC and maternal characteristics and the neonatal outcome were analyzed. **Results:** Among the women evaluated, 17% developed PLTC. The occurrence of PLTC was associated with the presence of characteristics such as age greater than 35 years (OR 2.0; CI - 1.4-2.8), pathological history (OR 2.2; CI - 1.6-2, 9), occurrence of less than 6 prenatal visits (OR 1.7; CI-1.2-2.4) and ICU admission (OR 12.2; CI-6.9-22). Regarding the unfavorable neonatal outcome (weight less than 2500 g at birth and 5-minute Apgar score below 7), there was an association with PLTC and birth with weight below 2500 g (OR 2.6; CI-2.1-3, 3) and Apgar score lower than 7 in the 5th minute (OR 2.3; CI-1.1-4.5). **Conclusion:** Some characteristics, such as advanced age and lack of prenatal care, are associated with a higher frequency of maternal complications. We observed an association between PLTCs and negative neonatal outcomes. The use of PLTC indicators can assist in planning care for women with maternal morbidity.

Keywords: Maternal Mortality, Maternal Health, Maternal Health Services, Morbimortality Indicators and Intensive Care Units

INTRODUCTION

The United Nations (UN) established sustainable development goals in 2015 and, among them, reduced the maternal mortality ratio to less than 70 deaths per 100,000 live births worldwide.¹ This goal persists as an important challenge, partly due to conduct studies on maternal death facing the difficulty of a low occurrence of this event in absolute numbers, despite the intensity of its effects, and due to the lack, until little more than a decade, of a common definition of identification criteria and evaluation tools standards or common indicators to measure the corresponding morbidity.²

As part of the strategy to reduce maternal mortality globally, the World Health Organization (WHO) developed criteria for the definition and identification of severe cases of maternal morbidity within a continuum of severity evolution, making it possible to standardize data and allow analyses to be performed assist in this goal.^{1,2} Considering all pregnancies, one proportion will develop some potentially life-threatening condition (PLTC), defined by the presence of a severity condition in the initial stage of the maternal morbidity severity continuum, with the possibility of progressing within this severity scale; a part of these, will have more severe changes called life-threatening conditions (CAV), whose evolution may lead to the failure of an organ or systemic function, or even lead to death. Those women who had organ or function failure and who did not die were retrospectively classified as maternal *near miss*.^{3,4,5}

Potentially life-threatening conditions are categorized into hemorrhagic, hypertensive, clinical conditions or the need for some severity management procedure, regardless of the clinical reason.⁵ The identification of PLTC may be relevant for the occurrence of a serious maternal outcome, as it is the first step of a negative evolution of maternal morbidity ^{3,4}, in addition to being associated with the occurrence of situations considered adverse neonatal outcomes, such as stillbirth and low birth weight.^{6,7}

The identification of these severity conditions is important in the epidemiological investigation of maternal death and in the identification of its most common causes, delays, failures and successes in care.^{8,9} In this sense, our

objective in this study was to evaluate the maternal morbidity profile and to analyze the influence of potentially life-threatening conditions on neonatal outcomes.

METHOD

This is a case–control study based on data collected from the electronic medical records of a tertiary maternity hospital.

All women with some potentially life-threatening condition (PLTC) were considered eligible for the study. 3 For the criteria for defining PLTC, we used the following clinical conditions: **hemorrhagic** (placental abruption, placenta previa, placental accretion, ectopic pregnancy, uterine rupture, severe abortion hemorrhage, postpartum hemorrhage, uterine atony, placental retention, laceration of the birth path and coagulopathy), **hypertensive** (severe preeclampsia, eclampsia, severe arterial hypertension and HELLP syndrome), **other conditions** (pulmonary edema, convulsions, severe sepsis, postpartum endometritis, postabortion endometritis, urinary tract infection, pulmonary focus infection, thrombocytopenia <100 thousand, thyrotoxic crisis, shock, acute respiratory failure, acidosis, heart disease, stroke, coagulation disorders, thromboembolism, diabetic ketoacidosis, jaundice, liver dysfunction, meningitis and acute renal failure) **and use of severity management** (transfusion of blood products, central venous access, ICU admission, hospitalization > 7 days, intubation unrelated to anesthesia, return to the operating room, major surgical intervention - hysterectomy or laparotomy - and use of magnesium sulfate).

Together with the identification of cases, the controls were collected from the group of women (pregnant or postpartum women) admitted to the same unit who did not meet the eligibility criteria for the case, in an approximate ratio of 4 controls for each case. The data used in this analysis were collected from November 2017 to June 2018 by research assistants. Daily, research assistants actively searched the inpatient units of the institution for the identification of women with PLTC and their controls. The medical records of these women were identified, and after their discharge, when the research assistants were referred to the medical records service, they collected the information.

This project was approved by the institution's research ethics committee (CAAE 56933116.0.1001.5404). As the data used were collected from medical records after the patient was discharged, the women who participated in the study were asked to waive the application of the Free and Informed Consent Form.

The variables used in the analysis were variables characterizing the sociodemographic and obstetric profile of women, such as age, ethnicity/skin color, marital status, education, pathological history, number of prenatal visits, parity, twinning, previous cesarean delivery, and induction labor. In addition, variables of maternal outcome and neonatal outcome (ICU admission, gestational age at delivery resolution, neonatal vitality at birth, birth weight and Apgar score at the 5th minute of life) were collected.

The collected data were subsequently organized in an Excel® spreadsheet and analyzed using the statistical packages EPI-INFO® and SPSS® v19. The unit of analysis was the woman; for twin pregnancies, the least satisfactory outcome was considered among newborns for the neonatal outcome variables (neonatal vitality at birth, birth weight and Apgar at 5 minutes of life).

After organizing the data, statistical analysis was performed, with the identification of the frequency of the variables and calculation of odds ratios for the relationship between the presence of PLTC and the maternal variables and the neonatal outcome. Then, a binary logistic regression analysis was performed considering the factors identified in the initial analysis and the conditions usually associated with PLTCs.

RESULTS

During the data collection period, there were 2,603 hospitalizations for clinical treatment or delivery, with 1,773 births. Data from 1,293 women were included in our analysis. Of these, 221 were identified with PLTC, and 1072 were controls. Among women with PLTC, 75.1% (166 women) had hypertensive PLTC, 19.4% (43 women) had hemorrhagic PLTC and 18.5% (41 women) had other clinical conditions or management of severity, as described in Figure 01.

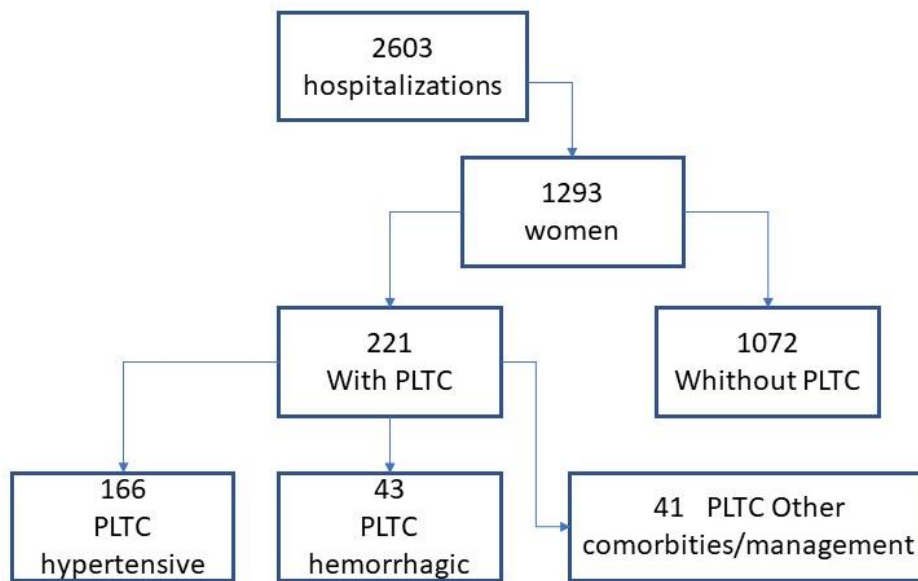


Figure 01 - Flowchart of the distribution of women participating in the study

Significant results were found in the combination of PLTC and some maternal characteristics. Women aged 35 years or older (OR 2.0; CI-1.4-2.8), who had fewer than 6 prenatal visits (OR 1.7; CI-1.2-2.4), women with some pathological history (OR 2.2; CI-1.6-2.9), who had induction of labor (OR 3.1; CI-2.1-4.6), who had cesarean delivery (OR 2.2; CI-1.6-3.0) and who had preterm delivery in this pregnancy (OR 3.4; CI-2.5-4.6) were more likely to have at least one PLTC.

Considering the PLTC categories, we also found significant results; in the association with hypertensive PLTC, was more frequent among women aged 35 years or older (OR 2.4; CI - 1.6-3.5), in women with some pathological history (OR 2.0; CI - 1.4-2.8), with induction of labor (OR 4.3; CI-2.7-7.0) and with the occurrence of premature labor (OR 3.7; CI-2.6 -5.3), as shown in Tables 01 and 02. Among the hemorrhagic PLTCs, the frequency was higher in women who had fewer than 6 prenatal visits (OR 2.0; CI-1.0-3.9) and who had a premature birth (OR 4.3; CI-2.3-8.1).

Table 1 - Clinical and sociodemographic characteristics of pregnant women according to the occurrence of PLTC

Variable	Without PLTC	With PLTC		With hypertensive PLTC		With Hemorrhagic PLTC	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Age							
< 35	903 (84,2%)	160 (15,1%)	REF.	114 (10,7%)	REF.	32 (3,0%)	REF.
≥ 35	169 (15,8%)	61 (26,5%)	2,0 (1,4–2,8)	52 (22,6%)	2,4 (1,6–3,5)	11 (4,8%)	1,6 (0,8-3,2)
Ethnicity*							
White	654 (61,5%)	144 (18%)	REF.	105 (13,2%)	REF.	30 (3,8%)	REF.
Non -White	409 (38,5%)	74 (15,3%)	0,8 (0,6–1,1)	58 (12%)	0,9 (0,6–1,2)	13 (2,7%)	0,7 (0,3-1,3)
Marital status **							
With partner	679 (63,4%)	131 (16,2%)	REF.	102 (12,6%)	REF.	23 (2,8%)	REF.
Without partner	392 (36,6%)	90 (18,7%)	1,1 (0,8–1,6)	64 (13,3%)	1,0 (0,7–1,4)	20 (4,1%)	1,4 (0,8-2,7)
Education ***							
Greater than the fundamental	372 (69,1%)	62 (14,3%)	REF.	41 (9,4%)	REF.	14 (4,2%)	REF.
Elementary	166 (30,9%)	26 (15,7%)	0,8 (0,5–1,4)	20 (12%)	0,7 (0,4-1,3)	07 (3,2%)	0,7 (0,3-1,9)
History of clinical pathologies							
No	745 (69,5%)	112 (13,1%)	REF.	85 (9,9%)	REF.	24 (2,8%)	REF.
Yes	327 (30,5%)	109 (25%)	2,2 (1,6–2,9)	81 (18,6%)	2,0 (1,4–2,8)	19 (4,4%)	1,5 (0,8-2,9)

PLTC - Potentially Life-threatening Conditions, OR. - Odds Ratios, REF. - Reference

Bold-statistically significant with p value <0.05;

* ethnicity - 09 missing; ** marital status - 01 missing; *** education - 534 missing;

In the association of PLTC and negative neonatal outcome, significance was observed in the presence of newborn weight <2500 g (OR 2.6; CI-2.1-3.3) and the occurrence of a 5-minute Apgar score <7 (OR 2.3; CI-1.1-4.5). For hypertensive PLTC, associations were similar to the association of negative neonatal outcomes with women with PLTC and for hemorrhagic PLTC association with birth weight <2500 g (OR 3.9; CI-2.1-7.1). (Table 2).

The rate of ICU admission by the women in the study was 17.1%; however, the frequency among women with PLTC was 67.8%. We identified an association between PLTC and ICU admission (OR 12.2; CI-6.9-22) as well as hypertensive (OR 9.0; CI-5.2–15.4) and hemorrhagic (OR 4, 4; CI - 1.9–10.5) (Table 2).

Table 2 - Obstetric characteristics of pregnant women according to the occurrence of PLTC

Variable	Without PLTC		With PLTC		With hypertensive PLTC		With Hemorrhagic PLTC	
	n (%)		n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
PC consultations								
≥ 6	896 (83,5%)		165 (15,6%)	REF.	128 (12,1%)	REF.	30 (2,8%)	REF.
< 6	176 (16,5%)		56 (24,1%)	1,7 (1,2–2,4)	38 (16,4%)	1,4 (0,9–2,1)	13 (5,6%)	2,0 (1,0-3,9)
Parity								
Primiparous	362 (33,7%)		70 (16,2%)	REF.	48 (11,1%)	REF.	11 (2,5%)	REF.
Multiparous	710 (66,3%)		151 (17,5%)	1,1 (0,8–1,5)	118 (13,7%)	1,2 (0,8–1,8)	32 (3,7%)	1,4 (0,7-2,9)
Twinning								
No	1049 (97,8%)		216 (17,1%)	(REF.	162 (12,8%)	REF.	23 (2,8%)	REF.
Yes	23 (2,2%)		5 (17,9%)	1,0 (0,3–2,8)	4 (14,3%)	1,1 (0,3–3,3)	20 (4,1%)	1,0 (0,1-8,1)
Anterior cesarean delivery								
No	751 (70%)		144 (16,1%)	REF.	103 (11,5%)	REF.	29 (3,2%)	REF.
Yes	321 (30%)		77 (19,3%)	0,8 (0,5–1,4)	63 (15,8%)	0,7 (0,4-1,3)	14 (3,5%)	0,7 (0,3-1,9)
Form of onset of labor*								
Spontaneous	603 (56,5%)		53 (8,1%)	REF.	32 (4,9%)	REF.	12 (1,8%)	REF.
Induced	229 (21,4%)		62 (21,3%)	3,1 (2,1-4,6)	50 (17,6%)	4,3 (2,7-7,0)	12 (4,1%)	2,3 (1,0-5,2)
Without PT	236 (22,1%)		106 (31,0%)	5,1 (3,5-7,3)	84 (24,6%)	6,8 (4,4-10,7)	19 (5,6%)	3,1 (1,5-6,5)
Cesarean section								
No	745 (69,4%)		112 (13,1%)	REF	135 (10,9%)	REF	24 (2,8%)	REF
Yes	327 (30,6%)		109 (25%)	2,2 (1,6-3,0)	31 (52,5%)	0,4 (0,3-0,6)	19 (4,4%)	1,6 (0,8-3,0)
Admitted to the ICU								
No	891 (83,1%)		181 (14,7%)	REF.	135 (10,9%)	REF.	36 (2,9%)	REF.
Yes	181 (16,9%)		40 (67,8%)	12,2 (6,9–22)	31 (12,5%)	9,0 (5,2–15,4)	7 (11,9%)	4,4 (1,9-10,5)

Premature delivery*

No	924 (71,6%)	139 (13,1%)	REF.	102 (9,6%)	REF.	23 (2,2%)	REF.
Yes	144 (28,4%)	82 (36,3%)	3,4 (2,5–4,6)	64 (28,3%)	3,7 (2,6–5,3)	20 (8,8%)	4,3 (2,3-8,1)

Adverse neonatal outcomes

No	932 (86,2%)	144 (13,4%)	REF.	106 (9,9%)	REF.	24 (2,2%)	REF.
Yes	140 (13,8%)	77 (35,5%)	3,5 (2,5–4,9)	60 (27,6%)	3,4 (2,4–5,0)	19 (8,8%)	4,2 (2,2-7,8)

Stillbirth*

No	1051 (98,4%)	214 (16,9%)	REF.	160 (75%)	REF.	42 (3,3%)	REF.
Yes	17 (1,6%)	7 (29,1%)	2,0 (0,9–5,4)	6 (25%)	2,2 (0,8–5,7)	1 (4,2%)	1,2 (0,1-9,8)

Birth weight <2500 g*

No	936 (87,6%)	146 (13,5%)	REF.	108 (10%)	REF.	24 (2,2%)	REF.
Yes	132 (12,4%)	74 (35,9%)	2,6 (2,1–3,3)	58 (28,2%)	2,8 (2,1–3,7)	18 (8,7%)	3,9 (2,1-7,1)

Birth Apgar <7*

No	1040 (97,3%)	208 (16,7%)	REF.	155 (12,4%)	REF.	40 (3,2%)	REF.
Yes	28 (2,6%)	13 (31,7%)	2,3 (1,1–4,5)	11 (26,8%)	2,5 (1,2–5,2)	3 (7,3%)	2,3 (0,7-8,0)

PLTC - Potentially Life-threatening Conditions, OR. - Odds Ratios, REF.-Reference; PC consultations – prenatal care consultations

Bold-statistically significant with p value <0.05;

* Form of onset of labor, premature birth, stillbirth, birth with weight <2500 g, birth with Apgar <7 - 04 missing;

In Table 3, in the description of the binary logistic regression, we identified significant results for clinical history (OR 1.96; CI - 1.1–3.3), premature birth (OR 2.0; CI - 1.1–3.5) and ICU admission (OR 6.7; CI -2.4-18.9).

Table 3- Factors associated with potentially life-threatening conditions adjusted by binary logistic regression

Variable	Adjusted odds ratios	IC 95%	
Less than 35 years	0,84	0,44	1,58
Elementary or higher	1,10	0,64	1,91
With partner	0,73	0,4	1,22
Clinical history*	1,96	1,16	3,32
More than 6 NP consultations	0,58	0,32	1,03
Primiparous	1,56	0,82	2,96
Twinning	1,31	0,25	6,70
Premature birth*	2,02	1,15	3,58
Previous Cesarean section	1,83	0,94	3,582
ICU admission*	6,78	2,43	18,92

Bold*-Statistically significant with p value <0.05

Discussion

The women who developed PLTC were those older than 35 years, who had some pathological history, had fewer prenatal visits, underwent labor induction, underwent cesarean section, had premature delivery and had unfavorable neonatal outcomes. In addition, the ICU admission rate among women with PLTC was 4 times higher than the overall admission rate.

The frequency of maternal PLTC found in the Brazilian literature on the subject is between 10.4%¹⁰ and 32.1%¹¹; however, Latin American ⁵ and international studies indicate a prevalence ranging from 7.3%¹² and 15.5%¹³. Although the main objective of this study was not to evaluate the prevalence of PLTC, we observed a prevalence of at least 8.4% (221 cases in 2603 hospitalizations). This difference between the studies can be explained by the variation in the level of complexity and the number of participating centers in each study; however, it can also signal heterogeneity in the distribution of care of women

with severe maternal morbidity among the institutions. The occurrence of concentration of these cases in a smaller number of institutions generates an overload of some institutions, and this may indicate a weakness in the organization of the care network, especially in areas with less favorable economic conditions, different from what occurs in regions with higher density of resources, where the service ends up being diluted among a larger number of institutions.¹⁴

Currently, Brazil is classified in stage III of the concept of obstetric transition, which classifies nations by the characteristics of the maternal care offered considering the expected evolution of a pattern where there is a high maternal mortality rate to a low maternal mortality rate are consequences of the implementation of better public policies aimed at the maternal population. Countries in stage III have as a challenge a better distribution of institutions of different levels of complexity to the maternal population, seeking to reduce the overload of some services and increase the quality of care offered to the population.^{15,16} In this sense, the use of indicators of PLTC that allow an analysis of the morbidity profile of women at the local (institutional) and territorial levels (data from a set of institutions within the same region) can function as a tool for the improvement of public policies aimed at correcting difficulties in the care of women with maternal morbidity.

In our analysis, we found a higher concentration of hypertensive conditions followed by hemorrhagic complications, the results similar to the results found in another national study ¹⁰, reinforcing that one of the main problems associated with severe maternal outcome in women in Brazil remains hypertensive syndrome.^{17,18} In addition, we observed an association between age greater than 35 years and history of previous disease in hypertensive PLTC but not in hemorrhagic PLTC. This suggests that hemorrhagic disorders have less predictive potential than hypertensive conditions as causes of maternal complications because they are less associated with chronic characteristics and manifest more as an acute disorder and less associated with the woman's age and previous history. ^{19,20,21}

Both age above 35 years ^{5,22,23} and the presence of a pathological history ^{5,10,24} are characteristics associated with the ease of developing dysfunctions or worsening of dysfunctional conditions already present. In addition, a small number of prenatal visits ^{10,11,25} is associated with the development of PLTC, justified by the delay in the identification of clinical conditions associated with morbidity, favoring the

development of complications.^{26,27,28} This indicates that prenatal care has an important potential to reduce maternal complications during pregnancy, since it can timely identify women at higher risk and initiate appropriate management, especially for hypertensive conditions. This same association was found in a study conducted in northeastern Brazil.¹¹

Another association also observed in the study and already described in the literature is the presence of PLTC and the occurrence of preterm delivery, induction of labor and cesarean delivery.^{5,6,7,11,29,30} This indicates the need to anticipate the resolution of pregnancy in the presence of maternal morbidity due to obstetric care. What cannot be inferred from the results of this study is whether this care was timely or late, as it may occur that the condition, if properly managed, could have led to further pregnancy. Consequently, in women with PLTC, we observed a higher frequency of adverse neonatal outcomes, as described in the literature.^{6,7} This reinforces that maternal morbidity directly influences the neonatal outcome by generating situations with a higher risk of fetal complications.

Regarding the ICU admission of women, we found a higher frequency of hypertensive and hemorrhagic PLTC. This is expected because the intensive care units were designed for the care of people with greater severity³¹ and, as already described, the presence of PLTC for the maternal population indicates a severity criterion.³² Although the clinical severity criterion is associated with Upon admission to the ICU in our study, we found women who were characterized as having PLTC and who were not transferred to the ICU. This has already been described in a similar manner in another national study and demonstrates the weakness in the process of ICU use by the maternal population.⁶

However, despite this logical association between clinical severity and the use of ICUs, the use of intensive care by the obstetric population still needs further study.^{31,33} The automatic implication that women with any characteristic of maternal morbidity should use intensive beds should be used. Viewed with caveats because although studies have shown positive results for the use of ICUs in the maternal population, there is evidence that the use of ICU beds by women without clear criteria of severity may not bring the expected results for a portion of the population of these women.^{34,35}

Although our study demonstrates an association between PLTC and maternal characteristics, adverse neonatal outcomes and the need to use intensive beds, its analysis has limitations. The methodological design chosen allows identifying associations; however, it is not possible to establish a causal relationship. In addition, the impossibility of identifying issues related to delays does not allow identifying whether some of the associations found are spurious or represent reality. More importantly, it was not possible to identify women with maternal *near miss* because some of the clinical and laboratory conditions present in the *near miss* criteria were not present in the database.

Despite the limitations described, associations were identified between the existence of PLTC and the maternal outcome of ICU admission, in addition to the occurrence of adverse neonatal outcomes, suggesting that the identification of this initial stage of morbidity (PLTC) can be used as a tool for the early identification of women with a greater chance of requiring more complex management and presenting neonatal complications.

Conclusion

Some maternal characteristics, such as advanced age and having a history of clinical pathologies, are associated with a higher frequency of potentially life-threatening complications during pregnancy. We reinforce the existence of an association between the existence of PLTC and adverse neonatal outcomes, and the presence of a potentially life-threatening condition considerably increases the need for ICU admission. The use of PLTC indicators can help in planning the care network for women with maternal morbidity.

References

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress toward Millennium Development Goal 5. *Lancet*. 2010 May;375(9726):1609–23.
2. Chou D, Tunçalp Ö, Firoz T, Barreix M, Filippi V, von Dadelszen P, et al. Constructing maternal morbidity - toward a standard tool to measure and monitor maternal health beyond mortality. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):1–10.
3. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss – toward a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2009 Jun;23(3):287–96.
4. Ozimek JA, Kilpatrick SJ. Maternal Mortality in the Twenty-First Century. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Jun;45(2):175–86.
5. Serruya SJ, De Mucio B, Martinez G, Mainero L, De Francisco A, Say L, et al. Exploring the Concept of Degrees of Maternal Morbidity as a Tool for Surveillance of Maternal Health in Latin American and Caribbean Settings. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
6. Dias MAB, Domingues RMSM, Schilithz AOC, Nakamura-Pereira M, Diniz CSG, Brum IR, et al. Incidence of maternal near miss in hospital childbirth and postpartum: Data from the birth in Brazil study. *Cad Saude Publica*. 2014;30(SUPPL1):1–12.
7. Souza JP, Cecatti JG, Faundes A, Morais SS, Villar J, Carroli G, et al. Maternal near miss and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and perinatal health. *Bull World Health Organ*. 2010;88(2):113–9.
8. World Health Organization. The WHO Near-Miss approach for Maternal Health. World Health Organization. 2011. 1–34 p.
9. Cecatti JG, Souza JP, Oliveira Neto AF, Parpinelli MA, Sousa MH, Say L, et al.

Prevalidation of the WHO organ dysfunction based criteria for identification of maternal near miss. *Reprod Health*. 2011;8(1):1–7.

10. Cecatti JGJ, Costa MLM, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: A powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG An Int J Obstet Gynecol*. 2016 May;123(6):946–53.
11. De Lima THB, Amorim MM, Buainain Kassir S, Katz L. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: A prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–9.
12. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):631–41.
13. Tura AK, Zwart J, Van Roosmalen J, Stekelenburg J, Van Den Akker T, Scherjon S. Severe maternal outcomes in eastern Ethiopia: Application of the adapted maternal near miss tool. *PLoS One*. 2018;13(11):1–15.
14. Sonia Duarte de Azevedo Bittencourt, Lenice Gnocchi da Costa Reis, Márcia Melo Ramos, Daphne Rattner, Patrícia Lima Rodrigues, Dilma Costa Oliveira Neves, et al. Structure in Brazilian maternity hospitals : key characteristics for quality of obstetric and neonatal care. *Cad Saude Publica*. 2014;30 Sup:208–19.
15. Souza JP. Mortalidade materna e desenvolvimento: a transição obstétrica no Brasil Maternal mortality and development: the obstetric transition in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2013;35(12):533–5.
16. Chaves SDC, Cecatti JG, Carroli G, Lumbiganon P, Hogue CJ, Mori R, et al. Obstetric transition in the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health: exploring pathways for maternal mortality reduction. *Rev Panam salud p blica = Pan Am J public Heal*. 2015 May;37(4–5):203–10.
17. Zanette E, Parpinelli M, Surita F, Costa M, Haddad S, Sousa M, et al. Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. *Reprod Health*. 2014;11(1):4.

18. Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Story F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: Moving beyond maternal mortality. *Reprod Health*. 2018;15(Suppl 1).
19. Creanga AA, Berg CJ, Ko JY, Farr SL, Tong VT, Bruce FC, et al. Maternal Mortality and Morbidity in the United States: Where Are We Now? *J Women's Heal*. 2014 Jan;23(1):3–9.
20. Mengistu TS, Turner J, Flatley C, Fox J, Kumar S. Impact of severe maternal morbidity on adverse perinatal outcomes in high-income countries: Systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):1–28.
21. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):162–8.
22. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel J, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG An Int J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;121:49–56.
23. Oliveira FCJ, Surita FG, Pinto E Silva JL, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, et al. Severe maternal morbidity and maternal near miss in the extremes of reproductive age: results from a national cross-sectional multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:77.
24. Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: Results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–10.
25. McCall S, Nair M, Knight M. Factors associated with maternal mortality at advanced maternal age: a population-based case–control study. *BJOG An Int J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;124(8):1225–33.
26. Pacagnella RC, Cecatti JG, Osis MJ, Souza JP. The role of delays in severe maternal morbidity and mortality: expanding the conceptual framework. *Reprod Health Matters*. 2012 Jun;20(39):155–63.
27. 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 multicenter cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1):159.
28. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. Incidence and determinants of severe maternal outcome in Jimma University teaching hospital, south-West Ethiopia: A prospective cross-sectional study. *BJOG*. 2018;121 Suppl(1):1–12.
 29. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel J, Souza J, Rowland Hogue C, Jayaratne K, et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG An Int J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;121:101–9.
 30. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The burden of provider-initiated preterm birth and associated factors: Evidence from the Brazilian Multicenter study on preterm birth (EMIP). *PLoS One*. 2016;11(2):1–20.
 31. Padilla C, Markwei M, Easter SR, Fox KA, Shamsirsaz AA, Foley MR. Critical care in obstetrics: a strategy for addressing maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;1–7.
 32. 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.
 33. Lockhart EM, Hincker A, Klumpner TT, Hofer J, Cahill AG, Palanisamy A, et al. Consultation, Surveillance, Monitoring, and Intensive Care (COSMIC): A Novel 4-Tier Program to Identify and Monitor High-Risk Obstetric Patients from the Clinic to Critical Care. *Anesth Analg*. 2019;128(6):1354–60.
 34. Soares FM, Guida JP, Pacagnella RC, Souza JP, Parpinelli MÂ, 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 e Obstet*. 2020;42(3):124–32.

35. Soares FM, Pacagnella RC, Tunçalp Ö, Cecatti JG, Vogel JP, Togoobaatar G, et al. Provision of intensive care to severely ill pregnant women is associated with reduced mortality: Results from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(3):346–53.

Artigo 02 -**Construction and Validation of an Obstetric Risk Classification Engine to Support Intensive Care Unit (ICU) Admission using Machine Learning**

Fabiano Miguel Soares^{1*}

Lívia Ohana da Rocha Oak Rose^{2*}

José Guilherme Cecatti¹

Adriana Gomes Luz¹

Oluwafunmilola Deborah Awe¹

Estevão Esmi²

Rodolfo de Carvalho Pacagnella¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

² Department of Applied and Computational Mathematics, Institute of Mathematics, Statistics and Scientific Computing, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

* co-first authors ,

Corresponding author:

Rodolfo de Carvalho Pacagnella¹

rodolfop@unicamp.br

R. Alexander Flemming, 101.

Campus Universitário – Barão Geraldo

Campinas – SP. Zip 13083-872

Authors' contribution

The Project was carried out by FMS, LORCR, ELE and RCP. Methodology and data analysis was performed by LORCR in partnership with ELE, FMS and RCP. The article was written by: FMS, LORCR, and RCP. The discussion section was written by FMS, LORCR, ELE, RCP, JGC, ODA and AG and the whole article was read and reviewed by LORCR, ELE, RCP, AGL, ODA and JGC.

Abstract

Introduction: Maternal mortality remains a global problem, despite the efforts of many international organizations such as the World Health Organization to reduce it. In recent times, scientific evidence useful in the reduction of maternal mortality has become well established, which include implementation of bundles in emergency, and provision of Intensive Care Units (ICU) for obstetric complications. This is a major factor in the management of pregnant women, however, there is a need for optimization of the Intensive Care Unit (ICU) when the need arises. We aimed to develop a clinical support tool to guide decisions on which obstetric population required ICU admission.

Methods: This study describes the development and validation of an obstetric risk classification engine among patients with maternal morbidity. We used a supervised machine learning technique in a multicentric database of pregnant population including 9,550 women with Severe Maternal Morbidity. A decision tree model and two regression tree models were tested (Random Forest, Gradient boosting Machine -GBM, and Extreme Gradient Boosting -XGBoost) and after application, the accuracy, sensitivity and specificity were compared and the differences between the predictions were analyzed using Wilcoxon test.

Results: The XGBoost algorithm showed the highest efficiency with an accuracy of 85%, sensitivity of 42%, specificity of 97%, AUC on the ROC curve of 86.7% and the estimated prevalence of ICU use (11.6%, in contrast to the actual prevalence of ICU, 21.52%), indicating the need to optimize the use of intensive beds.

Conclusion: The Risk engine developed showed positive results, hence, can serve as a reinforcement factor in the management of women with complications so that those who need intensive care can be correctly identified, thereby optimizing the use of intensive beds.

Keywords: Maternal Mortality, Intensive Care Unit, Maternal Health, Machine Learning, Artificial Intelligence.

Introduction

The number of Maternal deaths in a country reflects the level of development and a measure of the effectiveness of the country's healthcare policies enacted to prevent complications related to pregnancy and childbirth (1,2). Moreover, the actions taken to achieve MMR reduction can be considered, a positive reflection of the commitment of health policy managers to improving maternal outcomes (3).

In recent times, scientific evidence useful in the reduction of maternal mortality, has become well established. These include implementation of assistance packages in emergency situation, organization of assistance networks, provision of Intensive Care Units (ICU) specially designed for handling obstetric complications (4).

An intensive care unit bed can be defined as a bed with enough human and material resources, necessary for the care of patients who meet the well-defined severity criteria (5). From this definition, it is likely to assume that patients with severe maternal morbidity (SMM) and maternal near miss would be prioritized as candidates requiring these beds (6). However, this is not usually the case, due to scarcity of beds meant for this high-risk population and difficulty in making assertive and timely decision to admit such pregnant women into the ICU (7–10).

The use of intensive care beds without proper severity classification may not yield expected results, because the use of ICU beds by the obstetric population will only be adequate and optimal if this is brought into consideration (8,9). Many researchers have constructed and/or adapted tools to stratify maternal morbidity and monitor its evolution (10–13), thus, providing information on the characteristics of these women, and predicting the possibility of death. However, these tools do not help in providing specific guidance that would alert healthcare providers on which obstetric conditions would require immediate or urgent intensive care, thus serving as a limitation for the utilization of these tools.

This is not a trivial point because making the clinical judgment on who accesses the ICU involves several factors, such as, the clinical condition of the patient, access to the facility with ICU and other ethical dilemmas. In 2016, the Society of Critical Care Medicine gave some recommendations that institutions must have clear ICU admission policies in order to meet the needs of their population. These protocols should take into account specific patient interventions that can only be met in the ICU environment, such as life support therapies (14).

Generally, the decision to admit patients to the ICU is determined by the severity of the disease and the magnitude of its effects on the patient's organ systems and physiological reserve, putting into account factors such as age, functional capacity and comorbidities (15). Prior to ICU admission, certain clinical parameters should be objectively considered that would reflect the degree of clinical instability requiring support for acute reversible systemic failure. There is the need to ascertain the potential benefit to patients from a high-acuity settings with highly experienced professionals available in these units, in addition to the availability of beds (15,16).

In the obstetric population, the situation is even more complicated, because in addition to the changes related to clinical severity, there are changes specific to the gestational process. The major causes of ICU admission during pregnancy and postpartum are hypertensive related disease and hemorrhage, followed by sepsis, trauma, respiratory conditions, cardiovascular disorders, diabetic ketoacidosis, among others (17,18). Notwithstanding, most of these patients require level 2 care (monitoring and simple interventions) rather than level 3 care (main organ support) (16).

It is estimated that 1 in 5 women with severe maternal morbidity will be admitted to the ICU and that 15% of women admitted have a less severe clinical condition (8,19). Criteria for ICU admission vary with unit size and bed availability (17). Despite ICU availability, 17% of maternal deaths occur outside the ICU beds (9,20). This infers that the criteria for the admission of obstetric patients to the ICU needs to be revised, since the use of regular predictive models of obstetric severity have failed in the task of identification of patients requiring ICU care (21).

The use of artificial intelligence (AI) and Machine Learning (ML) techniques to assist in the exploration of complex health data have shown promising results in recent times and their application is emerging as an alternative to efficiently resolve issues to a larger extent, that traditional mathematical models may not be able to handle (22–25). Of all the AI techniques employed in this field, supervised machine learning techniques have shown greater results in building therapeutic decision support tools (23–28). As a result of this, the AI techniques could help in refining indications for ICU care for the obstetric population, thus, improving the clinical effectiveness of these services, in addition to increasing the distribution and access.

The main objective of this study was to construct a computational model using artificial intelligence algorithm built on data from a large population of pregnant women with morbidity (complications) and thereafter synthesized the information garnered from this data, to support in the clinical decision and recommendation of pregnant women that would require ICU admission.

Methods

This study describes the development and validation of an obstetric risk classification engine among patients with maternal morbidity in order to identify the obstetric population that should be prioritized for ICU admission. We utilized artificial intelligence algorithms to explore complex data related to the maternal population and recognize patterns that were associated with ICU admission.

For the development of this tool, a database built from the study of the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity between 2009 and 2010 implemented in 27 obstetric reference centers in Brazil, was selected (29). Data was collected from 9,555 women who developed SMM and details of the methods utilized in the construction of this database can be fully verified in this publication (29). Figure 01 describes the classification of women with morbidity included in the study, based on ICU admission and maternal outcome.

The research protocol of the original study and its secondary analyzes were approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the coordinating institution (CAAE 007.1.146.000-09), as well as by the local CEPs of each participating center.

Regarding the Data analysis of this present study, 135 variables were selected (Appendices 01 and 02) including the patient's clinical presentation, social status and clinical management of the entire 9555 women with SMM with/without severe maternal outcome (SMO) (composition of maternal death and near-miss cases) (30). The information on conditions observed before, during and after ICU admission, as well as information on the newborn in the database was anonymous, which could impair the reliability of the proposed model. To circumvent this problem, specialists (CPR and FMS) made the selection of the relevant attributes that should be identified before admission to the ICU, based on data from the literature on risk factors for maternal mortality.

The group of variables was subdivided into clinical characterization, obstetric characterization, pathological antecedents and characterization of clinical severity. In addition, a severity score, the MSS, was considered in the analysis (11). The variable representing ICU admission was considered as the outcome and the other variables were considered as possible predictor variables. The variable “maternal death”, despite being included among the variables available in the database, was not used, because the inclusion of this in the process could influence the decision-making of whether to use intensive care.

An exploratory data analysis was performed first, to better understand the patients' profile and remove and/or treat variables with too many missing data. Of all the variables included in this study, BMI (Body Mass Index), skin color, education, marital status, number of pregnancies, number of deliveries, number of abortions, number of cesarean sections, prenatal care, gestational age at admission, gestational age at resolution, spontaneous/induced abortion, safe/unsafe abortion, other morbidity conditions, uterine delivery and type of delivery had more missing data. Other variables had their missing data replaced by the mode of the variable, both for categorical and continuous variables. The variables that were replaced include, BMI, Color, Education, Marital Status, Number of Pregnancies, Number of Births, Number of Abortions, Number of Caesareans, Number of Prenatal Consultations, Gestational Age at Admission, Gestational Age at Resolution and Types of Delivery.

After processing the database, supervised machine learning models were applied. These models are classification tools and use the machine learning technique (ML), one of the elements of artificial intelligence (AI). The data were randomly subdivided into three groups using this application. The first group of women, selected as the test (15% - 1433), were separated for the validation of the algorithm built by the three models at the end of the process, so they were not directly included in the risk calculator development. Others were subdivided into development (70% - 6688) and training validation (15% - 1433) groups. The development group was utilized to ensure that the model generate an algorithm with the function desired (indicate the use of intensive care), while the training validation group was used to correct model overfitting.

The models employed include Random Forest (31), Gradient boosting Machine (GBM) (32) and Extreme Gradient Boosting (XGBoost) (33). These models analyze

the selected variables, looking for patterns that can be used to predict the desired outcome (34). The models are classified using binary trees, where the results offered to a sequence of questions with dichotomous answers trace a path to an outcome. and the final result is influenced by the choices made in this path. Random Forest model uses decision trees, starting from the root node to the leaves of the trees, assigning a class to the observation at the end of this process (31). Conversely, the GBM and XGBoost models make use of regression trees, with structure similar to that of decision trees but different because at the end of the process, a value, not a class, is assigned to the observation (32,33). Thus, they use different mechanisms to identify the impact that a given variable has on the result (35,36).

Supervised machine learning technique was utilized here because it is more compatible with the objective of the study and the database used. Supervised machine learning technique is useful for the prediction of a known outcome unlike unsupervised machine learning where there are no outcomes to predict, rather, attempt is made to find naturally occurring groupings or patterns within the data (36).

We also applied the Local Interpretable Model- Agnostic algorithm Explanations (LIME) to explain the predictions offered by the selected model. Its application allows for the identification of factors which supports or do not support the predictions (37). The explanation generated with the application of LIME is useful because it allows for the graphical visualization of the interpretation performed by the adopted computational model and also increases confidence in the model results (38).

All models were fitted using bootstrapping or cross-validation in addition to the grid search technique, where we varied the hyper-parameters. The metric used to evaluate the grid search was accuracy. We also considered the difference between the training and test values of accuracy, in order to avoid overfitting.

The results were further evaluated in a confusion matrix using the relationship between the expected and obtained results of the diagnostic test. The model performance was then obtained using two measurements: the AUC of the ROC curve (area under the ROC curve), and the models' calibration curves. The AUC measures the ability of the model to distinguish between high and low risk patients, but it does not allow us to understand how the model performs in all possible predictions. To cater for this, calibration curves was utilized for the measurement. The calibration

curves show the relationship between the model's prediction and the outcome observed in the associated group, where a perfectly calibrated model should be a 45° straight line. The importance of variables was measured using a scale from 0 to 1, which was calculated in order to identify the predictor that contributed the most to the machine learning models.

Accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated for each of the models and presented in a tabular form. Measurements such as sensitivity and specificity are not recommended for the evaluation of clinical models because these can only be calculated after introducing artificial thresholds. Although these cut-off points are useful for calculating accuracy and precision measures and classification of diagnostic tests, they can lead to loss of information in clinical practice.

Although, cut-off point for decision making is not necessary for Random Forest models, because classification is done primarily through majority vote of the decision trees, GBM and XGBoost models do need cut-off point because they use regression trees which implies that the result of the models is the probability of the event happening, therefore, a cut-off point is needed. The usual cut-off point is 0.5 and this was applied in this research.

To measure the differences between the three prediction models, the Wilcoxon test was applied. When performing this test, it is necessary that the same test set is applied to all models, so the test can evaluate the scores of different models in the same sample. The null hypothesis is that the median of the differences between the classifiers is equal to zero, that is, there are no differences between the classifiers (39).

In order to identify the correlation between the predictor variables (used by the model) and the outcome variable (result of the model), Pearson's correlation test was applied (40).

The classifiers were developed using R software version 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing). An Intel(R) Core (TM) i7-5500U CPU @ 2.40 GHz/8 Gb (RAM), Windows10 Pro x64 Operating System was used. There was no direct funding for the study. The author LORCL received a master's scholarship from CAPES-BR. The article was constructed as proposed by the TRIPOD checklist (41).

Results

Out of the 9555 women with maternal morbidity, there were 140 maternal deaths, 770 women diagnosed with maternal near miss (910 SMO) and 2054 ICU admissions (21.5% of the total), as described in Figure 1.

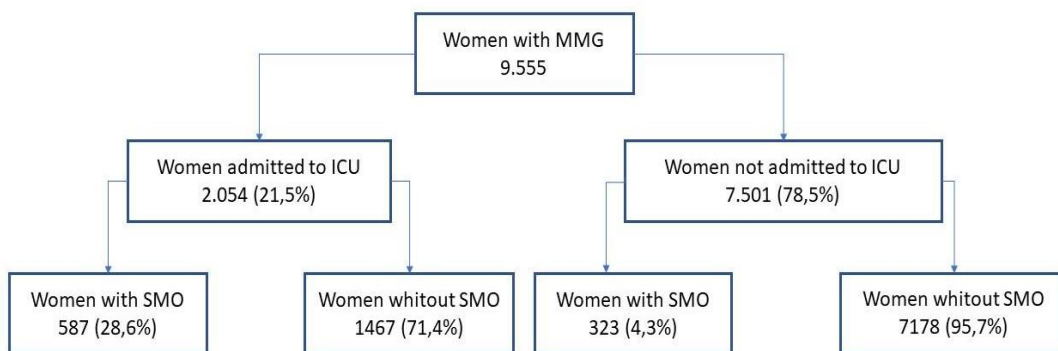


Figure 01 – Illustration of the classification of women included in the original study (REDE) and the women included in this study

The women in the sample were between 10 and 49 years, with 65.6% under 30 years of age. Majority were whites (57.5%), with primary and secondary education (93.3%), primiparous (41.9%), were in marital relationship (53.2%) and were attended by the public health network (86.7%).

The performance indicators showed similar accuracy values between the three models, with higher values for XGBoost (84.9%) and GBM (85%). The same was observed for sensitivity (XGBoost - 42.2% and GBM - 42.5%); VPN (XGBoost - 85.4% and GBM - 85.5%) and the estimated prevalence (XGBoost - 11.6% and GBM - 11.6%). The Random Forest model showed higher specificity and positive predictive value (PPV). (Table 01).

Table 1 – Diagnostic test results for Random Forest, GBM and XGBoost models

	XGBoost		Random Forest		GBM	
	*	Test**	*	Test**	*	Test**
AUC (%)	90.0	86.7	87.5	82.4	93.9	85.4
Accuracy (%)	85.7	84.9	85.6	83.2	84.8	85.1
Sensitivity (%)	41.4	42.2	34.1	29.1	39.1	42.5

Specificity (%)	98.4	97.1	100	98.8	97.6	97.3
positive predictive value (%)	85.5	80.5	100	86.9	81.9	81.9
negative predictive value (%)	85.7	85.4	84.5	82.9	85.2	85.5
Estimated prevalence of ICU admission (%)	10.6	11.6	7.4	7.5	10.4	11.6
Actual prevalence of ICU admission (%)	21.8	22.3	21.8	22.3	21.8	22.3

* Development partition of the database; ** Test partition of the database

When comparing the ROC prediction curves of the three models, we observed a higher AUC value for XGBoost (86.7%) compared to GBM (85.4%) and Random Forest (82.4%), demonstrating the superiority of the XGBoost model over other models (Figures 2 and 3).

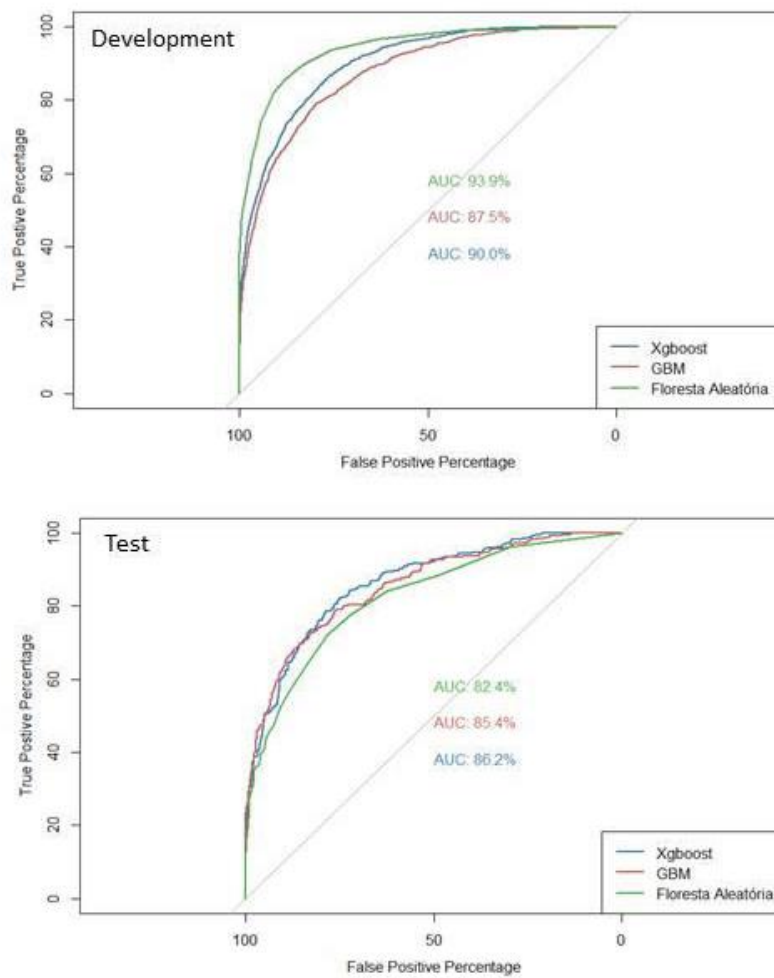


Figure 02 – Comparison of the models' ROC curve useful for recommending ICU admission, in the development and training groups

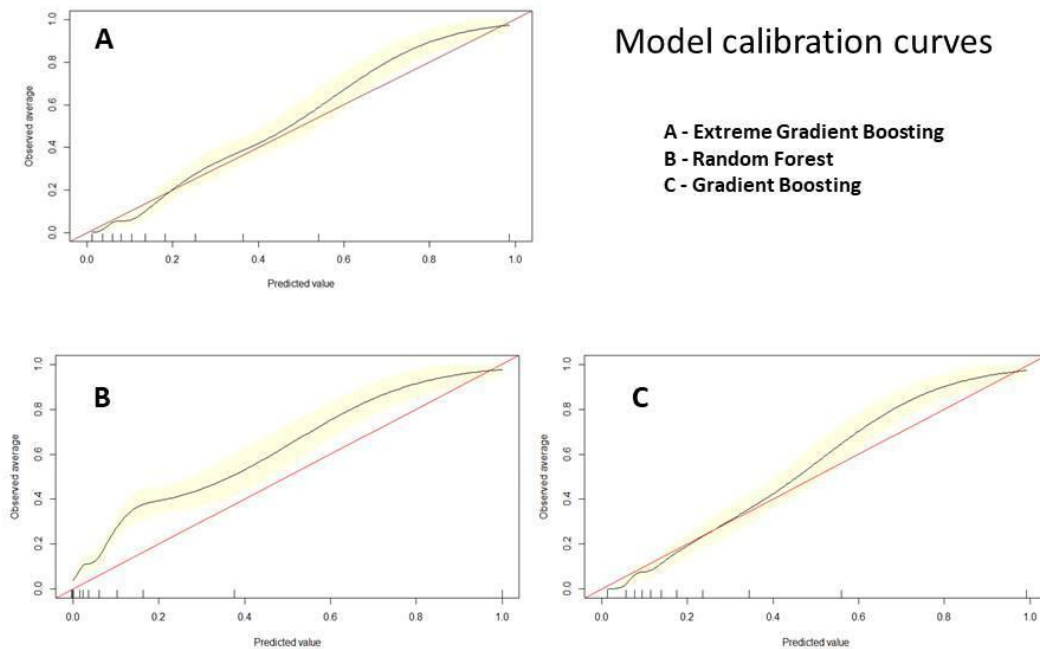


Figure 03 – Comparison of the ROC curve of the models useful for recommending women needing ICU admission

The Wilcoxon test showed a significant difference between the XGBoost and GBM models (p value <0.001) and XGBoost and Random Forest (p value <0.001). From this analysis, the XGBoost model was considered to have the best discriminatory capacity (Table 2).

Table 2 – Wilcoxon test results for Random Forest, GBM and XGBoost models

Models	V	p-value
XGBoost and GBM	96649	<0.001
GBM and Random Forest	54775	<0.001
XGBoost and Random Forest	24095	<0.001

Pearson's correlation analysis between the predictor variables and the response variable showed no strong correlation for any of the variables included in the analysis (figure 04). The correlation values of the variables are described in Appendix 3.

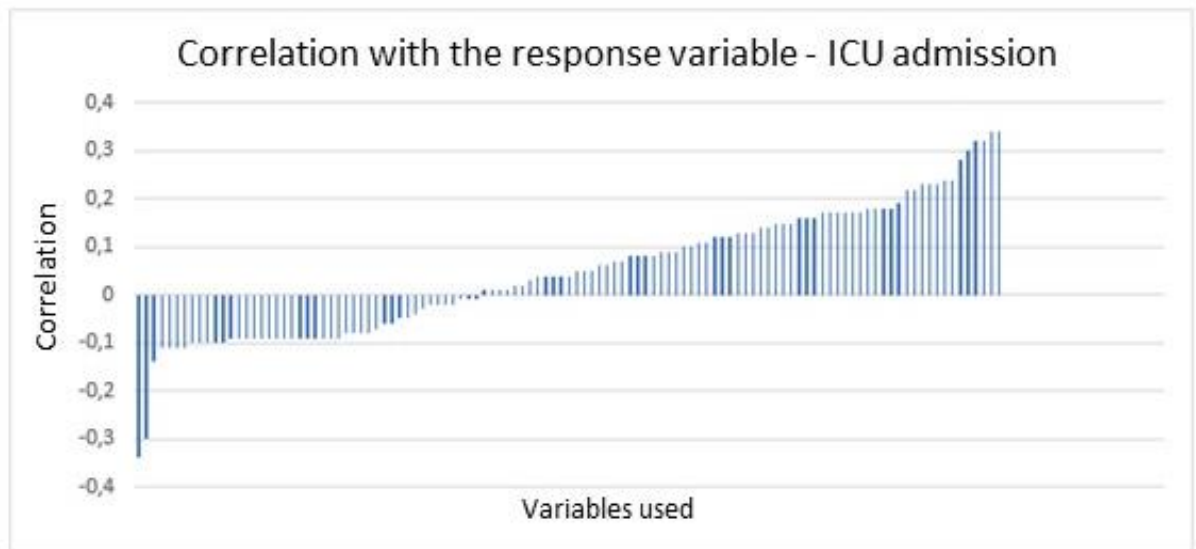


Figure 04 – Graphic representation of the correlation of predictor variables with the outcome variable (ICU admission)

During the application of XGBoost, we were able to identify that all the 35 women reported dead in the database, were the same group of women recommended by the algorithm for ICU admission. Another output generated from application of the algorithm was, ordering of the variable importance on a scale of 0 to 1, using the result of the prediction tool (Figure 05).

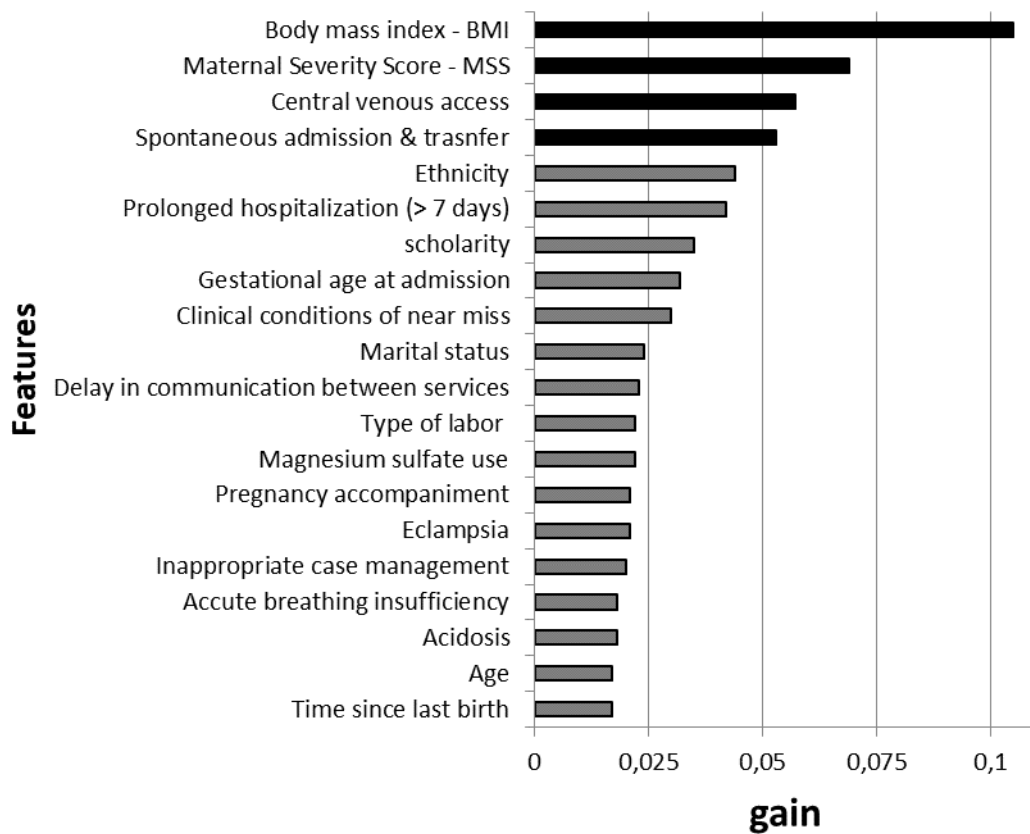


Figure 05 – Graphic representation of the Ordering of features used in XGBoost

We organized the 20 variables based on which variable had the greatest impact on the algorithm. Among these high impact variables, we found 15 clinical variables, 02 social variables and 03 management variables. Among the clinical variables, 8 of them met up with the clinical severity criteria with the Maternal Severity Score (MSS) having the greatest influence. This variable stratifies the women's clinical severity by assigning a mathematical value to the level of severity (11). Among the other 07 variables associated with the level of clinical severity, 06 represented the presence of a serious clinical condition, while 01 variable the presence of maternal near miss.

We observed a sort of variables were related to clinical characteristics, but not directly associated with clinical severity as age, ethnicity and BMI, which was identified as the most influential variable in the model, while other variables were more related to obstetric data (gestational age at admission, type of labor, pregnancy follow-up and time of last delivery). The two variables representing social

characteristics are education and marital status, while three variables were related to management features, which include the form of hospitalization (spontaneous/transfer), delay in communication between the hospital and the regulatory center and inadequate management of the case.

After training and validating the XGBoost model, the LIME algorithm was applied in cases randomly selected to understand the prediction made by the tool. The analysis of the cases done by the clinicians (CPR and FMS) was considered the explanatory variables and was found to be consistent with the data in literature on risk factors for maternal death. Figure 6 represents an explanatory model of a case whose prediction supports the outcome. The model predicted a 100% chance of using the ICU and was predicted positively by indicators such as BMI, type of labor, chronic arterial hypertension and type of delivery and negatively associated with the variables network of care, gestational age at delivery, follow-up of pregnancy, age, number of pregnancies and spontaneous admission/transfer.

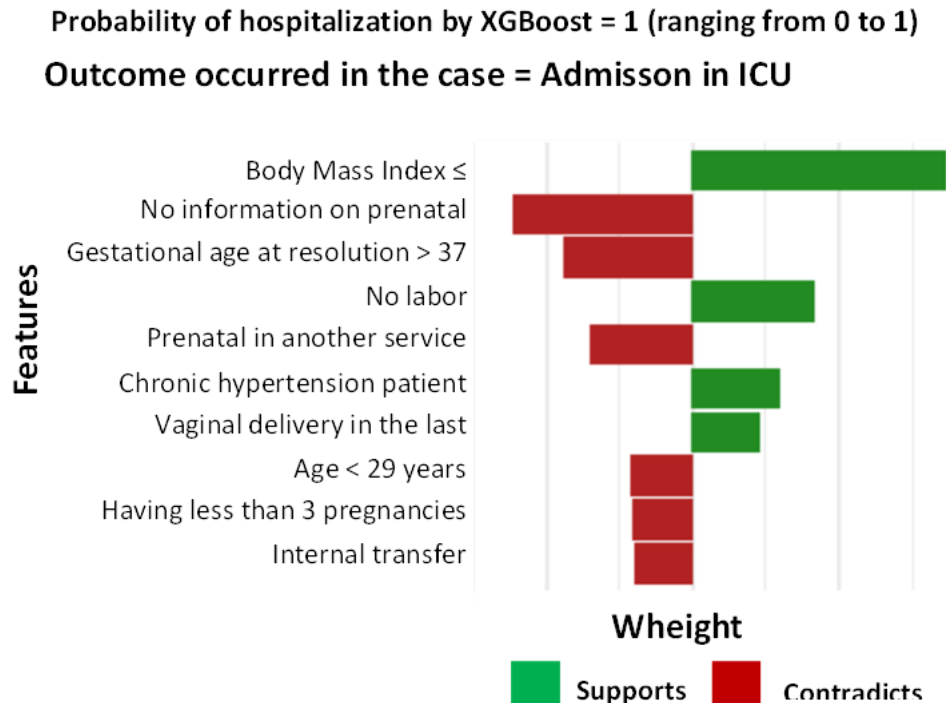


Figure 06 – LIME Application Example to explain XGBoost prediction

Discussion

We identified that machine learning can help greatly in the development of clinical decision support tool to accurately predict admission to the intensive care unit, combining available data on individual and clinical characteristics.

The ability of the algorithm to predict the use of intensive care by women with severe maternal morbidity, as a support for decisions in the management of this population, is promising, as it individualizes the management strategy to be adopted for each individual. This can lead to a more efficient patient care, and at the same time help to optimize the ICU use (42). The construction of the ICU admission prediction algorithm was better adapted using the XGBoost model because it gave a success in the predictions. Despite the XBoost and GBM indicators being closely similar, the XBoost model was found to be superior in the general evaluation of the performance of the models using Wilcoxon test, therefore was utilized to generate the ICU prediction model.

The recommendation for ICU admission provided by this algorithm has a high correlation with the severity of the case and can support the clinical team to prioritize beds for these women. Effective and widespread use of this tool would help in the identification of regions and states with greater needs for maternal ICU beds. Ultimately, this will help to meet the demands for ICU beds, by reducing the challenges resulting from unavailability and poor distribution of the ICU (2,5,43–50).

In this study, we found that the prevalence of ICU admission estimated by the model (11.6%) was about 50% lesser than the actual prevalence within the population (21.5%). This implies that half of the women who were physically admitted to the ICU might not have needed intensive care. Therefore, we believe that the application of this algorithm can help in optimizing the use of intensive care. This is necessary, considering the high costs of the intensive care unit and the difficulties the maternal population have in accessing these facilities if complication arises (2,5,7,10). However, what is proposed here is certainly not the non-hospitalization of women not recommended by the algorithm, but there should be an increase in access to ICU beds for women who meet the criteria recommended by the tool.

We identified 35.5% of women who had severe maternal outcomes (maternal near miss or maternal death) that were not admitted to intensive care units in this

database. Furthermore, during the COVID pandemic in Brazil, of all the women who died, 40.1% were not admitted to the ICU, 46.8% had access to invasive ventilation and 29.0% had no respiratory support (20). In the same way, we identified a number of women who were admitted to intensive care units but, by the algorithm, they would not have been priority for ICU beds (9,52). We can suppose that a larger percentage of these unfavorable outcomes could have been avoided by timely medical intervention and the utilization of the prediction

We identified 3 categories of indicators during the Data analysis: Clinical presentation indicators (75%), indicators related to clinical management (15%) and social indicators (10%). Despite the importance of clinical criteria in the categorization of risk and severity, other indicators such as social characteristics and the assistance offered these pregnant women with complications, can influence the outcome. According to literature, all clinical characteristics identified by the model are associated with severity in pregnant women (54–56) and their admission to the ICU (16,57). Other basic features such as age, BMI and ethnicity (58–66) and characteristics related to obstetric history (e.g., gestational age at admission, type of labor, follow-up of pregnancy and interpartum interval) are also associated with the severity of maternal condition (43,61,67–73). The social variables identified (marital status and education) were found to indirectly affect access to health services and determine the health outcome (70,74). The variables associated with the management of care, such as delay in women's access to the health service were found to be strongly associated with severe maternal outcome (43–49,70,75,76).

The presence of both clinical indicators and non-clinical indicators in the model makes the prediction closer to the reality of women with severe morbidity, since the factors that affect clinical conditions of these population are not presented in isolation, rather, are often seen simultaneously and are very much interwoven (29,56,61). Due to the real-world applicability of this model, the reliability of the results is further reaffirmed. The machine learning technique we utilized, helped us to have mastery over the initial features and the final prediction. We were also able to identify the descriptive design to build the answer, but it is not possible to directly interpret the reasoning performed by the machine to follow this path and reach the result. (22–25). This may reduce the confidence in the process and can be a limiting factor in the use of any ML application.(38)

An alternative to minimizing this difficulty is through the application of the LIME algorithm, which allows the explanation of the criteria used by the system in the individual prediction for each sample. Its ability to identify which attributes the algorithm employed in its prediction of each sample increases the possibility of interpreting the machine's line of thought and helps in improving confidence in the result of the model (37). The LIME interpretation generates a graphical representation, which enables the visualization of the effect and weight of the attributes on the prediction for each sample.

The success of the algorithm can be reinforced by the fact that, within the group of women with indication for ICU admission, we identified all the women who died, demonstrating that the algorithm correctly, associates greater propensities for fatalities to women with the need to use more specialized care.

Although, our algorithm confirms the ability of supervised ML technique to successfully help in construction of prediction algorithms for making decisions (26–28), it is important to consider that the process of choosing which patient requires ICU admission is influenced by several other factors such as availability of beds, characteristics of the facility, timing etc. Thus, it would be presumptuous to believe that the application of this algorithm would solve all problems associated with the utilization of ICU beds. This is just a clinical decision support tool, not a tool proposed to replace the health care personnel's decision on which pregnant or postpartum women with complication, would require ICU admission, hence, there are limitations to the use of this risk engine.

The ability of the algorithm to perform the prediction properly depends on the quality of the database used, as it learns how to act based on the information found in the database (34). Data analysis for this study was done using the database REDE, built on strict scientific standards and comprises information from obstetric reference centers. The database was built within a tertiary healthcare expertise and involved experienced, highly-specialized professionals conducting the care management for women with complications (51,52). The inclusion of referral centers in the database could make the model biased because it includes characteristics that are more peculiar to specialized health centers e.g., availability of intensive beds, which can affect the results of the algorithm. However, this could be mitigated by adapting the algorithm to databases with characteristics different from our study

population or we can adopt other machine learning technique such as unsupervised machine learning technique.

Another possible limitation during the development of this algorithm was the numerical difference between the group that utilized the ICU and the group that did not. In the general population of pregnant women (REDE), only 2.5% of the cases were admitted to the ICU and we found a considerable difference between the groups despite including only those with severe maternal morbidity (ICU utilization rate of 21.5%). However, oversampling of the least abundant class (ICU admission) or undersampling of the most abundant class (non-ICU admission) is an unbalanced data training strategy (53). Therefore, these limitations do not have much effect on the results of the algorithm.

Despite the limitations of this study, we believe that application of the algorithm is promising. However, for wider applicability to other health institutions, there is the need for technical adaptations of this tool. The algorithm was built using a large number of variables (134 features), including some indicators that are not routinely collected, so the unavailability of this other important information about women in other health institutions, becomes a source of concern in the application of this algorithm. Therefore, reducing the number of indicators included in this study appears to be the most logical and simple solution in the adaptation of this tool to a database with different characteristic. However, removal of variables should be done cautiously and meticulously because there was no strong correlation between any of the predictor variables included in our study and the outcome variable.

With this risk engine, we were able to identify patterns across the categories of variables. Moreso, construction of a simpler version of the algorithm with fewer number of predictors compared to those included in our study, increases the applicability of the model globally.

Conclusion

The construction of a risk engine capable of supporting the decision to use intensive care for the management of women with maternal morbidity was made possible using machine learning technique. Although, the performance was found to

be promising, for wider applicability of this risk engine in other health institutions, some adaptations will be necessary to facilitate its applicability. The use of Artificial Intelligence in classifying complex data (such as health data) has shown great potential especially when combined with algorithms such as LIME. This increases the reliability of the machine's prediction. However, with all the decision support capacity of this risk engine, it should not replace the physicians' clinical assessment and their decision-making power when managing women with complicated pregnancies.

References

1. Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Storey F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: Moving beyond maternal mortality. *Reproductive Health*. 2018;15(Suppl 1).
2. Trojan NH, Witcher PM. Maternal Mortality and Morbidity in the United States: Classification, Causes, Preventability, and Critical Care Obstetric Implications. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. 2018;32(3):222–31.
3. WHO. Maternal mortality: level and trends 2000 to 2017. *Sexual and Reproductive Health*. 2019. 12 p.
4. Pacagnella RC, Nakamura-Pereira M, Gomes- Svôlz F, Aguiar RALP De, Guerra GVDQL, Diniz CSG, et al. Maternal in Brazil: Proposals and mortality strategies for its reduction. vol. 40, *Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics* . 2018
5. Padilla C, Markwei M, Easter SR, Fox KA, Shamshirsaz AA, Foley MR. Critical care in obstetrics: a strategy for addressing maternal mortality. *American Journal of obstetrics and Gynecology* . 2021;1–7.
6. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *The Lancet*. 2013 May;381(9879):1747–55.
7. Lockhart EM, Hincker A, Klumpner TT, Hofer J, Cahill AG, Palanisamy A, et al. Consultation, Surveillance, Monitoring, and Intensive Care (COSMIC): A Novel 4-Tier Program to Identify and Monitor High-Risk Obstetric Patients from the Clinic to Critical Care. *Anesthesia and Analgesia*. 2019;128(6):1354–60.
8. Soares FM, Pacagnella RC, Tunçalp Ö, Cecatti JG, Vogel JP, Togoobaatar G, et al. Provision of intensive care to severely ill pregnant women is associated with reduced mortality: Results from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(3):346–53.
9. Soares FM, Guida JP, Pacagnella RC, Souza JP, Parpinelli MÂ, Haddad SM, et al. Use of Intensive Care Unit in Women with Severe Maternal Morbidity and Maternal Death: Results from a National Multicenter Study. *Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics* . 2020;42(3):124–32.
10. Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Costa ML, Souza RT, Ribeiro do Valle C, Sousa MH, et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU. *Critical care medicine*. 2019;47(2):e 136–43.
11. 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 Jan;7(8):e 44129.
12. Cantwell R, Clutton - Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology* . 2011 Mar;118:1 –203.

13. Easter SR, Bateman BT, Sweeney VH, Manganaro K, Lassey SC, Gagne JJ, et al. A comorbidity-based screening tool to predict severe maternal morbidity at the time of delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(3):271.e 1-271.e10.
14. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU admission, discharge, and screening guidelines: A framework to enhance clinical operations, development of institutional policies, and further research. *Critical Care Medicine*. 2016;44(8):1553–602.
15. Bion J, Dennis A. ICU admission and discharge criteria. In: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, editors. *Oxford Textbook of Critical Care*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 1–7.
16. ACOG Practice Bulletin No. 211: Critical Care in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 May;133(5):e 303–19.
17. Aoyama K, Pinto R, Ray JG, Hill AD, Scales DC, Lapinsky SE, et al. Variability in intensive care unit admission among pregnant and postpartum women in Canada: A nationwide population-based observational study. *Critical Care*. 2019 Nov;23(1).
18. Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Medicine*. 2010 Sep 15;36(9):1465–74.
19. Godeberge C, Deneux-Tharaux C, Seco A, Rossignol M, Chantry AA, Bonnet MP. Maternal Intensive Care Unit Admission as an Indicator of Severe Acute Maternal Morbidity: A Population-Based Study. *Anesthesia and analgesia*. 2021 May;
20. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG [Internet]*. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 13];127(13):1618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799381/>
21. Silva FX, Parpinelli MA, Oliveira-Neto AF, do Valle CR, Souza RT, Costa ML, et al. Comparison of the CIPHER prognostic model with the existing scores in predicting severe maternal outcomes during intensive care unit admission. *International journal of gynecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*. 2022 Feb;
22. Bahado -Singh RO, Sonek J, McKenna D, Cool D, Aydas B, Turkoglu O, et al. Artificial intelligence and amniotic fluid multiomics : prediction of perinatal outcome in asymptomatic women with short cervix. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;54(1):110–8.
23. Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C, et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*. 2019;158(4):R 139–54.
24. Emin EI, Emin E, Papalois A, Willmott F, Clarke S, Sideris M. Artificial intelligence in obstetrics and gynecology : Is this the way forward? *In Vivo*. 2019;33(5):1547–51.
25. Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(4):591–600.
26. Venkatesh KK, Strauss RA, Grotegut CA, Heine RP, Chescheir NC, Stringer JSA, et al. Machine Learning and Statistical Models to Predict Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(4):935–44.

27. Zhang Y, Wang S, Hermann A, Joly R, Pathak J. Development and validation of a machine learning algorithm for predicting the risk of postpartum depression among pregnant women. *Journal of Affective Disorders*. 2021;279(September 2020):1–8.
28. Pan I, Nolan LB, Brown RR, Khan R, Van Der Boor P, Harris DG, et al. Machine learning for social services: A study of prenatal case management in Illinois. *American Journal of Public Health*. 2017;107(6):938–44.
29. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC, et al. Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. *Reproductive Health*. 2009;6(1):15.
30. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* . 2009 Jun;23(3):287–96.
31. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001 Oct;45(1):5–32.
32. Friedman J. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine Author(s): Jerome H. Friedman Source: *The Annals of Statistics*, Vol. 29, No. 5 (Oct. , 2001), pp. 1189-1232 Published by: Institute of Mathematical Statistics Stable URL: [http://www. The Annals of Statistics](http://www.TheAnnals.org). 2001;29(5):1189–232.
33. Chen T, Guestrin C. XGBoost : A Scalable Tree Boosting System. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, NY, USA: ACM; 2016. p. 785–94.
34. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Annals of Surgery*. 2018 Jul;268(1):70–6.
35. Criminisi A, Shotton J, Konukoglu E. Decision forests: A unified framework for classification, regression, density estimation, manifold learning and semi-supervised learning. *Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision*. 2011;7(2–3):81–227.
36. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920–30.
37. Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. “Why should I trust you?” Explaining the predictions of any classifier. *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 2016;13-17-Aug:1135–44.
38. Marsh S, Atele - Williams T, Basu A, Dwyer N, Lewis PR, Miller-Bakewell H, et al. Thinking about Trust: People, Process, and Place. *patterns*. 2020;1(3):100039.
39. WILCOXON F. Individual comparisons of grouped data by ranking methods. *Journal of economic entomology*. 1946;39(6):269.
40. Pearson PK. Mathematical contributions to the theory of evolution.— On a form of spurious correlation which may arise when indices are used in the measurement of organs. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1897 Dec 31;60(359–367):489–98.
41. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2015 Jan 6;162(1):W 1–73.

42. Jameson JL, Long DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 4;372(23):2229–34.
43. De Lima THB, Amorim MM, Buainain Kassir S, Katz L. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: A prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):1–9.
44. 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 and childbirth*. 2014;14(1):159.
45. Pagalday -Olivares P, Sjöqvist BA, Adjordor -Van De Beek J, Abudey S, Silberberg AR, Buendia R. Exploring the feasibility of eHealth solutions to decrease delays in maternal healthcare in remote communities of Ghana. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2017;17(1):1–13.
46. Jithesh V, Ravindran TKS. Social and health system factors contributing to maternal deaths in a less developed district of Kerala, India. *Journal of Reproductive Health and Medicine*. 2016;2(1):26–32.
47. Lawton BA, Jane MacDonald E, Stanley J, Daniells K, Geller SE. Preventability review of severe maternal morbidity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(4):515–22.
48. Mohammed MM, El Gelany S, Eladwy AR, Ali EI, Gadelrab MT, Ibrahim EM, et al. A ten year analysis of maternal deaths in a tertiary hospital using the three delays model. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1):1–8.
49. Mattoo AM, Hameed S, Butt AM. Assessment of “Three Delays Model”: An Experience at Public Sector MCH Hospital. *Pakistan Journal of Medical Research*. 2019;58(2):83.
50. Pacagnella C.; Cecatti, JG; SILVEIRA, Carla ; ANDREUCCI, CB ; FERREIRA, EC ; SANTOS, JP ; ZANARDI, DM; PARPINELLI, Mary Angela ; COSTA, ML; CECCHINO, GN; CAMARGO, RPS RC; A. Delays in obstetrical care associated with maternal near miss and maternal death. In 2013. p. 634.
51. Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli Ma , Souza JP, Costa ML, Sousa MH, et al. From planning to practice: building the national network for the surveillance of severe maternal morbidity. *BMC Public Health*. 2011;11(1):283.
52. Cecatti JGJ, Costa MLM, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: A powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology* . 2016 May;123(6):946–53.
53. Bruce A, Bruce P. *Practical Statistics for Data Scientists*. High Books; 2019. 392 p.
54. McCall S, Nair M, Knight M. Factors associated with maternal mortality at advanced maternal age: a population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology* . 2017 Jul;124(8):1225–33.
55. Mengistu TS, Turner J, Flatley C, Fox J, Kumar S. Impact of severe maternal morbidity on adverse perinatal outcomes in high-income countries: Systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):1–28.

56. Dias MAB, Domingues RMSM, Schilithz AOC, Nakamura-Pereira M, Diniz CSG, Brum IR, et al. Incidence of maternal near miss in hospital childbirth and postpartum: Data from the birth in Brazil study. *Public Health Notebooks* . 2014;30(SUPPL1):1–12.
57. Baird SMM, Martin S. Framework for Critical Care in Obstetrics. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. 2018;32(3):232–40.
58. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(18):1777–86.
59. Dennis AT, Lamb KE, Story D, Tew M, Dalziel K, Clarke P, et al. Associations between size and health outcomes section for women a maternal caesarean study (The MUM SIZE study) . *BMJ Open*. 2017;7(6):1–9.
60. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(21):2207–25.
61. Serruya SJ, De Mucio B, Martinez G, Mainero L, De Francisco A, Say L, et al. Exploring the Concept of Degrees of Maternal Morbidity as a Tool for Surveillance of Maternal Health in Latin American and Caribbean Settings. *Biomed Research International*. 2017;2017.
62. Oliveira FCJ, Surita FG, Pinto E Silva JL, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, et al. Severe maternal morbidity and maternal near miss in the extremes of reproductive age : results from a national cross-sectional multicenter study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:77 .
63. Derose KP, Gresenz CR, Ringel JS. Understanding Disparities In Health Care Access--And Reducing Them--Through A Focus On Public Health. *Health Affairs*. 2011 Oct 1;30(10):1844–51.
64. Small MJ, Allen TK, Brown HL. Global disparities in maternal morbidity and mortality. *Seminars in Perinatology*. 2017 Aug;41(5):318–22.
65. Fernandes KG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Sousa MH, Cecatti JG. Skin Color and Severe Maternal Outcomes: Evidence from the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. *Biomed Research International*. 2019;2019.
66. Owens DC, Fett SM. Black maternal and infant health: Historical legacies of slavery. *American Journal of Public Health*. 2019;109(10):1342–5.
67. MacDorman MF, Matthews TJ, Mohangoo AD, Zeitlin J. International comparisons of infant mortality and related factors: United States and Europe, 2010. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2014;63(5):1–6.
68. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from childhood to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261–9.
69. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: A contemporary cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):103.e 1-103.e14.
70. Zanardi DM, Parpinelli MA, Haddad SM, Costa ML, Sousa MH, Leite DFB, et al. Adverse perinatal outcomes are associated with severe maternal morbidity and mortality: evidence from a

national multicentre cross-sectional study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;299(3):645–54.

71. Nair M, Kurinczuk JJ, Knight M. Establishing a national maternal morbidity outcome indicator in England: A population-based study using routine hospital data. *PLoS ONE*. 2016;11(4):1–17.
72. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel J, Souza J, Rowland Hogue C, Jayaratne K, et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology* . 2014 Mar;121:101 -9.
73. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The burden of provider-initiated preterm birth and associated factors: Evidence from the Brazilian Multicenter study on preterm birth (EMIP). *PLoS ONE*. 2016;11(2):1–20.
74. Tunçalp Ö, Souza J, Hindin M, Santos C, Oliveira T, Vogel J, et al. Education and severe maternal outcomes in developing countries: a multicountry cross-sectional survey. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology* . 2014 Mar;121(Suppl):57–65.
75. Lawton B, Macdonald EJ, Brown SA, Wilson L, Stanley J, Tait JD, et al. Preventability of severe acute maternal morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(6):557.e1-557.e6.
76. Sharma V, Leight J, AbdulAziz F, Giroux N, Nyqvist MB. Illness recognition, decision-making, and care-seeking for maternal and newborn complications: a qualitative study in Jigawa State, Northern Nigeria. *Journal of health , population , and nutrition* . 2017;36(Suppl 1):46.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Appendix 1 - Clinical variables available in the REDE database

		P51_1	PULMONARY EDEMA
P5	COLOR	P51_2	SEIZURES
P4cat	AGE	P51_3	THROMBOCYTOPENIA < 100 THOUSAND
P10	BMI	P51_4	THYROTOXIC CRISIS
p15cat	NO. PREGNANCY	P51_5	SHOCK
p16cat	NUMBER OF DELIVERY	P51_6	INSUF ANSWER ACUTE
p17cat	No. of ABORTIONS	P51_7	ACIDOSIS
p18cat	No. of CESAREAN	P51_8	CARDIOPATHY
p20cat	YEARS SINCE THE LAST BIRTH	P51_9	stroke
P21	HAS PREVIOUS UTERINE SURGERY	P51_10	DIST. OF COAGULATION
p24cat	GESTATIONAL AGE AT HOSPITALIZATION	P51_11	DIC
P25	FORM OF STARTING LABOR	P51_12	THROMBOEMBOLISM
p27cat	GESTATIONAL AGE IN RESOLUTION	P51_13	DIABETIC KETOAcidosis
p28cat	HOW IT WAS IN THE LAST PREGNANCY	P51_14	DISP. HEPATIC
P36	CONDITION OF BIRTH	P51_15	MENINGITIS
p29	HOW DOES ABORTION BEGIN?	P51_16	SESPE SERIOUS
P30	IS ABORTION SAFE OR NOT	P51_17	WILL
p31_1	DILATION OR CTG PERFORMED	P52	IF SEVERE SEPSIS, FOCUS
p31_2	OCTOCIN PERFORMED	P55_1	TRANSFUSION OF HEMODERIVATIVES
p31_3	PERFORMED VACUUM ASPIRATION	P55_2	CENTRAL VENOUS ACCESS
p31_4	PERFORMED PROSTAGLANDIN	P55_4	EXTENDED HOSPITALIZATION
p31_5	PERFORMED OTHERS	P55_5	INTUBATION NOT RELATED TO ANESTHESIA
p31_6	PERFORMED NONE	P55_6	RETURN TO THE OPERATING ROOM
P42	HAS PRE-EXISTING CONDITIONS	P55_7	HYSTERECTOMY
p43_1	HAC	P55_8	USE OF MgSO4
p43_2	OBESITY	P55_10	OTHER PROC. MAJOR SURGICAL
p43_3	LOW WEIGHT	P56	HAS MN CLINICAL CRITERIA
p43_4	DM	P57_1	CYANOSIS
p43_5	SMOKING	P57_2	GASPING
p43_6	HEART DISEASES	P57_3	FR>40 or <6
p43_7	RESPIRATORY DISEASES	P57_4	SHOCK
p43_8	KIDNEY DISEASES	P57_5	NON-RESPONSIVE OLIGURIA
p43_9	SICKLE CELL ANEMIA	P57_6	COAGULATION DISORDERS
p43_10	HIV/AIDS	P57_7	LOSS OF CONSCIOUSNESS 12 hours or more
p43_11	THYROIDOPATHIES	P57_8	ABSENCE OF CONSCIOUSNESS AND BAT. HEART
p43_12	NEUROLOGICAL DISEASE	P57_9	stroke
p43_13	COLLAGENOSIS	P57_10	UNCONTROLLED SEIZURE
p43_14	NEOPLASMS	P57_11	JAUNDICE IN THE PRESENCE OF PE
p43_16	DRUG ADDICTION	P58	HAS MN LABORATORY CRITERIA
P45	HEMORRHAGIC COMPLICATION OCCURRED	P59_1	SATURATION <90% FOR >60 MINUTES
p46_1	DPP	P59_2	PaO ₂ / FiO ₂ < 200
P46_2	PLACENTA PREVIA OR ACRETA	P59_3	CREATININE ≥ 300mmol/L or ≥ 3.5mg/ dL
P46_3	ECTOPIC PREGNANCY	P59_4	BILIRUBIN ≥ 100mmol/L or ≥ 6 mg/ dL
P46_4	UTERINE RUPTURE	P59_5	pH <7.1
P46_5	SERIOUS ABORTION HEMORRHAGE	P59_6	LACTATE > 5
P46_6	POSTPARTUM HEMORRHAGE	P59_7	PLATELETS < 50 thousand
P46_7	ANOTHER HEMORRHAGE	P59_8	ABSENCE OF CONSCIOUSNESS AND PRESENCE OF GLUCOSE AND KETACIDS IN URINE
P47	IN CASE OF POSTPARTUM HEMORRHAGE, SPECIFY	P61_1	USE OF DVA
P48	HYPERTENSIVE COMPLICATION OCCURRED	P61_2	HTA BY INFECTION OR HEMORRHAGE
P49_1	FOOT	P61_3	TRANSFUSION of ≥ 5 U of RBCs
P49_2	ECLAMPSIA	P61_4	INTUBATION AND VENTILATION FOR MORE THAN 60 MINUTES, NOT RELATED TO ANESTHESIA
P49_3	SEVERE HYPERTENSION	P61_5	DIALYSIS by ARI
P49_4	HELLP	P61_6	CPR
P49_5	FATTY LIVER	MSS	MSS

	PERSONAL DATA		CPAV - HEMO		NEAR MISS - CLINICAL
	OBSTETRIC DATA		CPAV - HIPER		NEAR MISS - LABORATORY
	ABORTION		CPAV - OTHERS		NEAR MISS - MANAGEMENT
	BACKGROUND		CPAV -		MSS

		MANAGEMENT		
--	--	------------	--	--

Appendix 2 - Social and management variables available in the REDE database

P6	EDUCATION
P7cat	MARITAL STATUS
P11	HAD PN FOLLOW-UP
P12	HOW WAS ACCESS TO THE REFERENCE CENTER
P13	WHICH PN COVERAGE
P14	WHICH COVERAGE OF HOSPITALIZATION
P16cat	NUMBER OF BIRTH
P17cat	NUMBER OF ABORTIONS
P18cat	NUMBER OF PREVIOUS CESAREANS
P20cat	YEARS SINCE THE LAST BIRTH
P21	HAS PREVIOUS UTERINE SURGERY
P22cat	PN INQUIRY NUMBER
P67	LACK OF MEDICATION
P68	DIFFICULTY OR PROBLEMS WITH TRANSPORTATION
P69	DIFFICULTY IN COMMUNICATION (HOSPITAL or REGULATORY CENTER)
P70	NO HEMODERIVATIVES
P71	DIFFICULTY IN MONITORING (ICU)
P72	LACK OF TRAINED PERSONNEL
P73	DIFFICULTY ACCESSING PN
P75_1	DELAY IN LOOKING FOR HEALTH SERVICE
P75_2	GEOGRAPHICAL DIFFICULTY ACCESSING HEALTH SERVICES
P75_3	REFUSAL TO TREATMENT
P75_4	MISSING OR INADEQUATE PN
P75_5	UNSAFE ABORTION
P77	DELAY IN DIAGNOSIS
P78	IN START OF TREATMENT
P79	INADEQUATE HANDLING OF THE CASE
P80	DELAY IN REFERRAL OR TRANSFER OF THE CASE

SOCIAL CHARACTERISTICS	DELAY RELATED TO PATIENT AND FAMILY
DELAY RELATED TO HEALTH SERVICE	DELAY RELATED TO HEALTHCARE PROFESSIONALS

Appendix 3 - Database variables and their correlations with the outcome variable, ICU admission

Variable	Correlation	Variable	Correlation	Variable	Correlation
P56	-0.34	P14	0	P59_6	0.12
P58	-0.3	P31_1	0	P49_4	0.13
P7cat	-0.14	P31_2	0	P57_8	0.13
P42	-0.11	P31_3	0	P59_3	0.13
P68	-0.11	P31_4	0	P57_7	0.14
P70	-0.11	P31_5	0	P61_5	0.14
P73	-0.11	P31_6	0	P55_6	0.15
P67	-0.1	P75_1	0	P57_6	0.15
P69	-0.1	P75_2	0	P59_5	0.15
P71	-0.1	P75_3	0	P51_3	0.16
P72	-0.1	P75_4	0	P55_1	0.16
P79	-0.1	P75_5	0	P57_5	0.16
P43_1	-0.09	P15cat	0	P15cat2	0.16
P43_2	-0.09	P16cat	0	P49_2	0.17
P43_3	-0.09	P48	0.01	P51_1	0.17
P43_4	-0.09	P51_15	0.01	P51_17	0.17
P43_5	-0.09	P18cat	0.01	P59_7	0.17
P43_6	-0.09	P5cat	0.02	P61_2	0.17
P43_7	-0.09	P27cat	0.02	P24cat	0.17
P43_8	-0.09	P10	0.03	P51_10	0.18
P43_9	-0.09	P12	0.04	P57_1	0.18
P43_10	-0.09	P46_4	0.04	P61_3	0.18
P43_11	-0.09	P46_9	0.04	P61_6	0.18
P43_12	-0.09	P51_4	0.04	P59_2	0.19
P43_13	-0.09	P28cat	0.04	P51_5	0.22
P43_14	-0.09	P49_5	0.05	P57_4	0.22
P43_16	-0.09	P51_12	0.05	P21_7	0.23
P13	-0.08	P57_10	0.05	P51_16	0.23
P77	-0.08	P51_13	0.06	P59_1	0.23
P78	-0.08	P55_7	0.06	P55_4	0.24
P80	-0.08	P45	0.07	P57_3	0.24
P5	-0.07	P59_8	0.07	P61_1	0.28
P46_3	-0.06	P25	0.08	P51_6	0.3
P49_3	-0.06	P51_9	0.08	P55_5	0.32
P11	-0.05	P57_11	0.08	P61_4	0.32
P46_6	-0.05	P59_4	0.08	P55_2	0.34
P22cat	-0.04	P51_14	0.09	MSS	0.34
P49_1	-0.03	P55_8	0.09	P21	not used
P6	-0.02	P57_9	0.09	P29	not used
P46_5	-0.02	P51_2	0.1	P30	not used
P6cat	-0.02	P51_19	0.1	P36	not used
P17cat	-0.02	P55_10	0.11	P47	not used
P46_1	-0.01	P57_2	0.11	P52	not used
P46_2	-0.01	P51_8	0.12	P20cat	not used
P4cat	-0.01	P51_11	0.12		

Running title

Obstetric Risk Classification Engine for ICU Admission

DISCUSSÃO

Ambos os estudos tinham como temática a saúde materna e apesar de serem distintos em relação aos seus objetivos e métodos, têm como foco indireto influenciar na diminuição de morte materna.

A caracterização do contínuo de gravidade que uma mulher pode sofrer, se inicia com uma condição potencialmente ameaçadora da vida (CPAV), definida pela presença de uma condição de gravidade no estágio inicial do contínuo de gravidade da morbidade materna, com possibilidade de evolução dentro dessa escala de gravidade para alterações mais graves denominadas condições ameaçadoras da vida (CAV), cuja evolução poderá levar à falência de um órgão ou função sistêmica ou mesmo a sobrevivência, nesse caso denominadas como near miss materno, ou ainda podendo levar à morte.(3) Esse novo conceito criou a possibilidade da utilização do conceito de Morbidade Materna Grave em substituição ao conceito de morte materna como desfecho para estudos, ampliando as possibilidades para o desenvolvimento dos mesmos e facilitado a caracterização das mulheres com morbidade e dos fatores que influenciam na ocorrência dessas condições, assim como identificar estratégias com resultados satisfatórios no manejo dessa população.(5,12,67,68)

A própria Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que alcançar a meta estabelecida pela ONU para 2030, de não existir morte materna por causas evitáveis, mediante o panorama global atual da saúde da mulher pode não ser uma tarefa possível.(7) As dificuldades que devem ser vencidas tem ficado cada vez mais evidentes, no entanto as ações aplicadas para minimizar essas dificuldades, apesar de refletirem em taxas melhores de mortalidade materna, não conseguiram sanar por completo esses problemas.(7,69)

A diminuição das taxas de MMG e morte materna dependem da capacidade de compreender melhor a população materna com complicações, permitindo a identificação de situações de gravidade e adoção de estratégias de manejo que permitam minimizar a evolução desta gravidade clínica ou realizar a assistência para essa população com mais segurança.(70)

Estudos anteriores evidenciaram a caracterização das mulheres portadoras de maior gravidade clínica, near miss materno, e associaram a sua presença com maior ocorrência de desfecho materno desfavorável.(4,71) Da mesma forma, o estudo 01 reforça que mesmo entre as mulheres com um nível inicial de complicações (CPAV) existe uma associação com desfecho desfavorável materno e neonatal.

Considerando que as mulheres no estado inicial de gravidade que não recebem a assistência oportuna podem evoluir com complicações (5,72), podemos supor que a intensidade e frequência dos desfechos negativos também aumentam, demonstrando que uma identificação precoce pode diminuir desfechos mais graves.

Realizar a translação do conhecimento em saúde é um desafio (73), no entanto podemos identificar que essa aplicabilidade já é instituída para a identificação precoce das mulheres com maiores chances de desenvolverem complicações ou de apresentarem evolução das suas complicações, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro na assistência da saúde da mulher através de estratégias como os Protocolos da Atenção à Saúde da Mulher (74) e o Programa de Acolhimento e Classificação de Risco em Obstetrícia (75), baseados na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (76), que direcionam mulheres com características associadas à morbidade para um atendimento especializado, buscando adequar o nível de necessidade da mulher à assistência oferecida.

A caracterização da mulher com morbidade é um passo importante, no entanto, combater a morbimortalidade materna é uma questão muito mais complexa que apenas a identificação de quais são as mulheres com maior chance de complicações.

Thaddeus propôs um modelo (10) que resume as dificuldades enfrentadas em relação ao manejo da população materna que desenvolve complicações. Thadeus propõem que existem três grupos de demora em relação à assistência à mulher: as demoras de primeira fase relacionadas ao atraso na procura de assistência pela usuária, as de segunda fase relacionadas ao atraso em conseguir cobertura de assistência proporcional à necessidade da mulher e as de terceira fase relacionadas ao atraso do profissional de saúde no manejo dessa população.(24,77)

Thaddeus propôs um modelo (10) que amplia as necessidades para a diminuição dos índices de morte materna, pois além de identificarmos as mulheres com maior chance de complicações, para sermos eficazes precisamos oferecer uma assistência proporcional à necessidade da mulher,(78) uma tarefa complicada ao avaliarmos que a cobertura da assistência de saúde da mulher não é uniforme entre as regiões do território nacional (79) e a forma de cobertura de saúde associada com a organização das estruturas de saúde influencia na qualidade e eficiência da assistência oferecida.(80)

No entanto, a equidade na assistência passa pela necessidade de construção de sistemas que permitam a identificação do perfil de morbidade materna assistida em nível institucional, regional e nacional oferecendo informações sobre a frequência e caracterização da morbidade materna em cada um desses níveis, fundamentando um melhor planejamento para a distribuição de recursos assistenciais e adequação das estratégias para a saúde das mulheres com complicações.

As redes de vigilância de morbidade materna já foram constituídas anteriormente e foram fundamentais para estabelecer o próprio conceito de morbimortalidade materna (4,71), no entanto, foram construídas por um período limitado e com um modelo metodológico adequado para atingir os seus objetivos.

Considerando o objetivo de adequação de assistência proporcional a necessidade das mulheres, o modelo mais compatível seria similar ao banco de vigilância criado pelo Centro Latino Americano de Perinatalogia/Saúde da Mulher e Reprodutiva (CLAP/SMR) ou CLAP da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), denominado Rede CLAP.(5)

Esse sistema é composto por um sistema de registo de informações eletrônico (SIP) que pode ser utilizado como um sistema de prontuário médico eletrônico para atendimento de mulheres no âmbito ambulatorial e hospitalar e ao mesmo tempo funciona como um sistema de coleta de informações que posteriormente gera relatórios analíticos sobre a população atendida no local onde ele está implantado. Permite ainda a indexação desses dados coletados em uma instituição com dados de outras instituições usuárias do sistema, oferecendo dados sobre uma determinada região, território ou país. Dessa forma, a construção do perfil

de morbidade seria continuamente ajustado à realidade encontrada favorecendo a equalização da assistência disponível com a necessária pelo público atendido.

Apesar dos aspectos positivos de uma rede de vigilância como a descrita é importante ressaltar que apenas a existência desse sistema permite parcialmente o enfrentamento da morbimortalidade materna, pois o manejo da mulher com complicações é complexo e sofre a influência de fatores relacionados aos primeiro e segundo tipo de atrasos, mas em especial do terceiro tipo de atraso, a demora na tomada de decisões pelo profissional de saúde.(10,25)

Os atrasos classificados como demoras de terceira fase têm sido relatados na literatura, (24,26,77,79) demonstrando a necessidade da construção de estratégias que auxiliem no treinamento dos profissionais e no processo decisório de condutas a serem adotadas no manejo das mulheres.(46,51,81–83)

Avaliando a análise dos dados do estudo 1, verificamos que a utilização dos leitos de UTI pelas mulheres com critérios de gravidade clínica não foi uniforme. Encontramos mulheres que possuíam critérios de gravidade e não usaram cuidados intensivos e mulheres admitidas na UTI sem critérios de gravidade clínica, demonstrando que considerar apenas a gravidade clínica para indicar uso de UTI não tem sido uma opção homogênea. Esse comportamento também foi relatado em outros estudos nacionais e internacionais.(4,5,71) No entanto, essa falta de um critério em relação a utilização de UTI pela população materna fica ainda mais evidente quando citamos estudos que demonstraram que o uso de UTI para mulheres sem critérios claros de gravidade podem não se beneficiar da utilização de UTI.(33,34)

Mediante essas dificuldades surge o desafio que norteou o desenvolvimento do estudo 2, a construção de uma ferramenta para auxiliar no processo de decisão da indicação de uso de cuidados intensivos para a população materna, considerando que a indicação de uso de cuidados intensivos pode compor as estratégias de assistência das mulheres como morbidade materna.

A construção de uma ferramenta para auxiliar no manejo da população materna com complicações precisa considerar muitos fatores como as questões relacionadas a complexidade do manejo dessa situação (25), as dificuldades relacionadas às demoras na assistência (77) e principalmente a caracterização

dessa mulher portadora de MMG (4,5,71), dessa forma a quantidade de dados para serem explorados é muito grande e a necessidade de utilização de técnicas com essa capacidade é necessária para resultados eficientes.

Estudos utilizando inteligência artificial para a exploração conjuntos extensos de dados complexos, como os dados da população materna tem sido aplicados com sucesso em áreas diferentes dentro da área da saúde da mulher.(40–42,44) A capacidade das técnicas de IA para avaliar dados individuais das amostras incluídas dentro do banco de dados e reconhecer relações entre as variáveis que estejam associadas ao desfecho procurado tem apresentado resultados mais eficientes que a utilização de modelos matemáticos tradicionais.(46,48,51,52)

Entre os elementos de IA, optamos pela Técnica de aprendizado de máquina (ML) (50) por seu histórico aplicação em estudos direcionados para a saúde da mulher e apresentado resultados satisfatórios (84–86), a sua forma de trabalho baseada na identificação da influência das relações entre as variáveis pode ser um diferencial em relação a considerarmos a presença individual da variável na ocorrência do desfecho.

Como descrito no estudo 2, obtivemos sucesso no treinamento de um modelo computacional, através de ML, para sugerir a utilização de UTI. Entre os modelos testados, o XGBoost, foi escolhido por apresentar melhores indicadores de desempenho demonstraram que a sua aplicação pode auxiliar no processo decisório da utilização de cuidados intensivos possibilitando um manejo mais assertivo das mulheres com morbidade materna. Porém, o algoritmo desenvolvido ainda necessita de um processo de refinamento, já que sua aplicabilidade de uma forma rotineira fica prejudicada pela grande quantidade de variáveis necessária para seu funcionamento.

A aplicabilidade da IA dentro da área de saúde ainda traz algumas dificuldades como a escolha do banco de dados para o treinamento e construção do algoritmo, pois as características do banco influenciam diretamente no sucesso do resultado da aplicação da técnica de aprendizagem de máquina (50); e a confiabilidade em um resultado que não pode ser explicado de forma linear (63), já que o resultado do algoritmo não pode ser explicado da mesma forma para todas as previsões, porem como descrito no estudo 02, a utilização de um banco de dados

consistente e a aplicação de um algoritmo construído para explicar predições realizadas por ferramentas construídas com técnica de ML, como o Local Interpretable Model-Agnostic Explanations (LIME) podem sanar essas dificuldades.

Mesmo com a limitação a utilização de IA para auxiliar em decisões complexas na saúde, demonstra ser promissora e pode tornar-se uma aliada no enfrentamento de problemas associados a terceira demora na assistência da saúde da mulher. No entanto, é importante lembrar que essa ferramenta auxilia no processo do manejo da mulher com complicações, mas não substitui a experiência clínica e a decisão do profissional de saúde.(87)

CONCLUSÃO

O estudo 1 demonstrou a presença de associação de eventos adversos com os níveis iniciais de gravidade da morbidade materna,

O estudo 2, apresenta a possibilidade de uma ferramenta para auxiliar no processo decisório de utilização de cuidados intensivos em mulheres com morbidade, através da aplicação de IA.

Os resultados de ambos os artigos fundamentam estratégias que podem ser aplicadas para auxiliar na assistência às mulheres com morbidade materna, valorizando a caracterização dessa mulher e auxiliando em seu manejo

REFERÊNCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 Jun;2(6):e323–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X1470227X>
2. Troncon JK, Quadros Netto DL de, Rehder PM, Cecatti JG, Surita FG. Maternal mortality in a reference center in the Brazilian Southeast. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2013 Sep;35(9):388–93. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032013000900002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
3. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;23(3):287–96.
4. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC, et al. Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. *Reprod Health* [Internet]. 2009;6(1):15. Available from: <http://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-6-15>
5. Serruya SJ, De Mucio B, Martinez G, Mainero L, De Francisco A, Say L, et al. Exploring the Concept of Degrees of Maternal Morbidity as a Tool for Surveillance of Maternal Health in Latin American and Caribbean Settings. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
6. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality: Findings from the WHO Multicountry Survey. *An Int J Obstet Gynaecol Hum Reprod (HRP)*; World Heal Organ (WHO). 2014;121(1).
7. WHO. Maternal mortality : level and trends 2000 to 2017 [Internet]. *Sexual and Reproductive Health*. 2019. 12 p. Available from:

<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal-mortality-2000-2017/en/>

8. Souza JPJ, Tunçalp Ö, Vogel JPJ, Bohren M, Widmer M, Oladapo OT, et al. Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths. *BJOG* [Internet]. 2014 Mar;121 Suppl:1–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12735>
9. Chaves SDC, Cecatti JG, Carroli G, Lumbiganon P, Hogue CJ, Mori R, et al. Obstetric transition in the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health: exploring pathways for maternal mortality reduction. *Rev Panam salud pública = Pan Am J public Heal* [Internet]. 2015 May;37(4–5):203–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208186>
10. Thaddeus S, Maine D. Too To Walk : Maternal Mortality in. *Soc Sci Med*. 1994;38(8):1091–110.
11. 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 Dec;14(1):159.
12. Dias MAB, Domingues RMSM, Schilithz AOC, Nakamura-Pereira M, Diniz CSG, Brum IR, et al. Incidence of maternal near miss in hospital childbirth and postpartum: Data from the birth in Brazil study. *Cad Saude Publica*. 2014;30(SUPPL1):1–12.
13. Zanardi DM, Parpinelli MA, Haddad SM, Costa ML, Sousa MH, Leite DFB, et al. Adverse perinatal outcomes are associated with severe maternal morbidity and mortality: evidence from a national multicentre cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):645–54.
14. De Lima THB, Amorim MM, Buainain Kassir S, Katz L. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: A prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–9.
15. Lawton B, Macdonald EJ, Brown SA, Wilson L, Stanley J, Tait JD, et al. Preventability of severe acute maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*

- [Internet]. 2014;210(6):557.e1-557.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.032>
16. Srinivas SK. Potential Impact of Obstetrics and Gynecology Hospitalists on Safety of Obstetric Care. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2015;42(3):487–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.05.007>
 17. Sharma V, Leight J, AbdulAziz F, Giroux N, Nyqvist MB. Illness recognition, decision-making, and care-seeking for maternal and newborn complications: a qualitative study in Jigawa State, Northern Nigeria. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(Suppl 1):46.
 18. Combs Thorsen V, Sundby J, Malata A. Piecing Together the Maternal Death Puzzle through Narratives: The Three Delays Model Revisited. *PLoS One*. 2012;7(12).
 19. Lori JR, Starke AE. A critical analysis of maternal morbidity and mortality in Liberia, West Africa. *Midwifery* [Internet]. 2012;28(1):67–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2010.12.001>
 20. Pagalday-Olivares P, Sjöqvist BA, Adjordor-Van De Beek J, Abudey S, Silberberg AR, Buendia R. Exploring the feasibility of eHealth solutions to decrease delays in maternal healthcare in remote communities of Ghana. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):1–13.
 21. Jithesh V, Ravindran TKS. Social and health system factors contributing to maternal deaths in a less developed district of Kerala, India. *J Reprod Heal Med* [Internet]. 2016;2(1):26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrh.2015.12.003>
 22. Pacagnella C. ; Cecatti, JG ; SILVEIRA, Carla ; ANDREUCCI, C. B. ; FERREIRA, E. C. ; SANTOS, J. P. ; ZANARDI, D. M. ; PARPINELLI, Mary Angela ; COSTA, M. L. ; CECCHINO, G. N. ; CAMARGO, R. P. S. RC; A. Delays in obstetrical care associated with maternal near miss and maternal death. In 2013. p. 634.
 23. Lawton BA, Jane MacDonald E, Stanley J, Daniells K, Geller SE. Preventability review of severe maternal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(4):515–22.

24. Mohammed MM, El Gelany S, Eladwy AR, Ali EI, Gadelrab MT, Ibrahim EM, et al. A ten year analysis of maternal deaths in a tertiary hospital using the three delays model. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):1–8.
25. Padilla C, Markwei M, Easter SR, Fox KA, Shamshirsaz AA, Foley MR. Critical care in obstetrics: a strategy for addressing maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1208>
26. Alemu FM, Fuchs MC, Vitale TM, Salih MAM. Severe maternal morbidity (Near-miss) and its correlates in the world's newest nation: South Sudan. *Int J Womens Health*. 2019;11:177–90.
27. ACOG Practice Bulletin No. 211: Critical Care in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 May;133(5):e303–19. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201905000-00039>
28. Baird SMM, Martin S. Framework for Critical Care in Obstetrics. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2018;32(3):232–40.
29. Troiano NH, Witcher PM. Maternal Mortality and Morbidity in the United States: Classification, Causes, Preventability, and Critical Care Obstetric Implications. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2018;32(3):222–31.
30. Lockhart EM, Hincker A, Klumpner TT, Hofer J, Cahill AG, Palanisamy A, et al. Consultation, Surveillance, Monitoring, and Intensive Care (COSMIC): A Novel 4-Tier Program to Identify and Monitor High-Risk Obstetric Patients from the Clinic to Critical Care. *Anesth Analg*. 2019;128(6):1354–60.
31. Oliveira-Neto AF, Parpinelli MA, Costa ML, Souza RT, Ribeiro do Valle C, Sousa MH, et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU. *Crit Care Med*. 2019;47(2):e136–43.
32. Mendes R, Carmo A, Salum R, Filho F, Vidal S, Santos V. Sizing Personnel: Evaluation of Nursing in Obstetric and Mixed Pediatric Intensive Care Units. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online* [Internet]. 2013 Apr 1;5(2):3706–16. Available from: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/2262/pdf_762

33. Soares FM, Pacagnella RC, Tunçalp Ö, Cecatti JG, Vogel JP, Togoobaatar G, et al. Provision of intensive care to severely ill pregnant women is associated with reduced mortality: Results from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(3):346–53.
34. Soares FM, Guida JP, Pacagnella RC, Souza JP, Parpinelli MÂ, 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 e Obstet*. 2020;42(3):124–32.
35. 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. Myer L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Aug 29;7(8):e44129. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0044129>
36. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O’Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox SA. Saving Mothers’ Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 Mar;118(March):1–203. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x>
37. Easter SR, Bateman BT, Sweeney VH, Manganaro K, Lassey SC, Gagne JJ, et al. A comorbidity-based screening tool to predict severe maternal morbidity at the time of delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(3):271.e1-271.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.025>
38. Cirillo D, Catuara-Solarz S, Morey C, Guney E, Subirats L, Mellino S, et al. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. *npj Digit Med* [Internet]. 2020;3(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41746-020-0288-5>
39. Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 4;372(23):2229–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs1503104>

40. Kuroda T, Kohno T. Precision medicine for ovarian clear cell carcinoma based on gene alterations. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;25(3):419–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01622-z>
41. Trimboli RM, Giorgi Rossi P, Battisti NML, Cozzi A, Magni V, Zanardo M, et al. Do we still need breast cancer screening in the era of targeted therapies and precision medicine? *Insights Imaging*. 2020;11(1).
42. Kilby MD. The role of next-generation sequencing in the investigation of ultrasound-identified fetal structural anomalies. Vol. 128, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021. p. 420–9.
43. Ingerslev HJ, Kesmodel US, Jacobsson B, Vogel I. Personalized medicine for the embryo and the fetus – Options in modern genetics influence preconception and prenatal choices. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):689–91.
44. Peñalver Bernabé B, Maki PM, Dowty SM, Salas M, Cralle L, Shah Z, et al. Precision medicine in perinatal depression in light of the human microbiome. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(4):915–41.
45. Desai GS. Artificial Intelligence: The Future of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2018;68(4):326–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1118-4>
46. Bahado-Singh RO, Sonek J, McKenna D, Cool D, Aydas B, Turkoglu O, et al. Artificial intelligence and amniotic fluid multiomics: prediction of perinatal outcome in asymptomatic women with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):110–8.
47. Lee K-S, Ahn KH. Artificial Neural Network Analysis of Spontaneous Preterm Labor and Birth and Its Major Determinants. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019;34(16):1–10. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e128>
48. Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C, et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*. 2019;158(4):R139–54.
49. Shen J, Zhang CJP, Jiang B, Chen J, Song J, Liu Z, et al. Artificial Intelligence

- Versus Clinicians in Disease Diagnosis: Systematic Review. *JMIR Med Informatics* [Internet]. 2019 Aug 16;7(3):e10010. Available from: <http://medinform.jmir.org/2019/3/e10010/>
50. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Ann Surg* [Internet]. 2018 Jul;268(1):70–6. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201807000-00013>
 51. Emin EI, Emin E, Papalois A, Willmott F, Clarke S, Sideris M. Artificial intelligence in obstetrics and gynaecology: Is this the way forward? *In Vivo* (Brooklyn). 2019;33(5):1547–51.
 52. Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):591–600.
 53. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920–30.
 54. Austin PC, Tu J V., Lee DS. Logistic regression had superior performance compared with regression trees for predicting in-hospital mortality in patients hospitalized with heart failure. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2010;63(10):1145–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.12.004>
 55. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
 56. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009 Jun;23(3):287–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152169340900008X>
 57. 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 Jan;7(8):e44129.
 58. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001 Oct;45(1):5–32.
 59. Friedman J. Greedy Function Approximation : A Gradient Boosting Machine

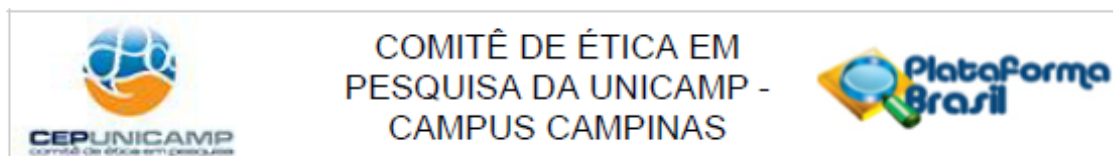
- Author (s): Jerome H . Friedman Source : The Annals of Statistics , Vol . 29 , No . 5 (Oct . , 2001), pp . 1189-1232 Published by : Institute of Mathematical Statistics Stable URL : [http://www. Ann Stat. 2001;29\(5\):1189–232](http://www. Ann Stat. 2001;29(5):1189–232).
60. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining [Internet]. New York, NY, USA: ACM; 2016. p. 785–94. Available from: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2939672.2939785>
 61. Criminisi A, Shotton J, Konukoglu E. Decision forests: A unified framework for classification, regression, density estimation, manifold learning and semi-supervised learning. Found Trends Comput Graph Vis. 2011;7(2–3):81–227.
 62. Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. “Why should i trust you?” Explaining the predictions of any classifier. Proc ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min. 2016;13-17-Aug:1135–44.
 63. Marsh S, Atele-Williams T, Basu A, Dwyer N, Lewis PR, Miller-Bakewell H, et al. Thinking about Trust: People, Process, and Place. Patterns [Internet]. 2020;1(3):100039. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.patter.2020.100039>
 64. WILCOXON F. Individual comparisons of grouped data by ranking methods. J Econ Entomol. 1946;39(6):269.
 65. Pearson PK. Mathematical contributions to the theory of evolution.—On a form of spurious correlation which may arise when indices are used in the measurement of organs. Proc R Soc London [Internet]. 1897 Dec 31;60(359–367):489–98. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspl.1896.0076>
 66. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. Ann Intern Med [Internet]. 2015 Jan 6;162(1):W1–73. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M14-0698>
 67. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the

- WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* [Internet]. 2013 May;381(9879):1747–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613606868>
68. Cecatti JGJ, Costa MLM, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: A powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 May;123(6):946–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1525-z>
 69. Souza JP, Tunçalp Ö, Vogel JP, Bohren M, Widmer M, Oladapo OT, et al. Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths. *BJOG*. 2014;121 Suppl:1–4.
 70. Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Storey F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: Moving beyond maternal mortality. *Reprod Health*. 2018;15(Suppl 1).
 71. Souza J. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health project at a glance: the power of collaboration. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014 Mar;121:v–viii. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12690>
 72. Ozimek JA, Kilpatrick SJ. Maternal Mortality in the Twenty-First Century. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Jun;45(2):175–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854518300044>
 73. Wensing M, Grol R. Knowledge translation in health: How implementation science could contribute more. *BMC Med*. 2019;17(1):1–6.
 74. Brasil M da S. Protocolos de Atenção Básica: Saúde das Mulheres. 2016. 230 p.
 75. Brasil. Ministério da saúde. Manual de Acolhimento e Classificação de Risco Manual de Acolhimento e Classificação de Risco em Obstetrícia. 2017. 1–64 p.
 76. Brasil M da saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes. 2004. 81 p.
 77. 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* [Internet]. 2014;14(1):159. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/159%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4016777&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. World Health Organization (WHO), (UNICEF) UNCF, (UNFPA) UNPF, Group WB, Division UNP. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates bY WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and The United Nations Population Division [Internet]. Sexual and Reproductive Health. Geneva; 2019. 12 p. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal-mortality-2000-2017/en/>
 79. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN da, Theme Filha MM, Costa JV da, et al. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014 Aug;30(suppl 1):S85–100. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001300016&lng=pt&tlng=pt
 80. Vargas V, Ahmed S, Adams AM. Factors enabling comprehensive maternal health services in the benefits package of emerging financing schemes: A crosssectional analysis from 1990 to 2014. *PLoS One*. 2018;13(9):1–15.
 81. Becker CD, Fusaro M V., Scurlock C. Telemedicine in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2019 Apr;32(2):129–35. Available from: <https://journals.lww.com/00001503-201904000-00004>
 82. Satin AJ. Simulation in Obstetrics. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul;132(1):199–209. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201807000-00028>
 83. Siaulys MM, da Cunha LB, Torloni MR, Kondo MM. Obstetric emergency simulation training course: experience of a private-public partnership in Brazil. *Reprod Health* [Internet]. 2019 Dec 27;16(1):24. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-019-0689-6>

84. Venkatesh KK, Strauss RA, Grotegut CA, Heine RP, Chescheir NC, Stringer JSA, et al. Machine Learning and Statistical Models to Predict Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):935–44.
85. Zhang Y, Wang S, Hermann A, Joly R, Pathak J. Development and validation of a machine learning algorithm for predicting the risk of postpartum depression among pregnant women. *J Affect Disord* [Internet]. 2021;279(September 2020):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.113>
86. Pan I, Nolan LB, Brown RR, Khan R, Van Der Boor P, Harris DG, et al. Machine learning for social services: A study of prenatal case management in Illinois. *Am J Public Health*. 2017;107(6):938–44.
87. Iftikhar PM, Kuijpers M V, Khayyat A, Iftikhar A, DeGouviasa De Sa M. Artificial Intelligence: A New Paradigm in Obstetrics and Gynecology Research and Clinical Practice. *Cureus*. 2020;12(2).

ANEXO 01 - Aprovação Ética -Estudo Rede CLAP- Artigo 01



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da incidência de morbidade materna grave e mortalidade materna em maternidades da América Latina e no Caribe - REDE-CLAP

Pesquisador: Adriana Gomes Luz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56933116.0.1001.5404

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.676.128

Apresentação do Projeto:

Introdução: A redução da mortalidade materna no mundo e especialmente na região das Américas revela a necessidade de iniciar a análise dos casos de mulheres que sobreviveram a uma complicação que poderia ser fatal, se não fosse a devida e oportuna atenção. Na América Latina existe uma associação entre morte e morbidade materna extremamente grave (near miss) com fenômenos que podem resultar de qualidade inadequada da atenção em eventos obstétricos. Os casos de near miss materno e condições potencialmente ameaçadoras da vida são vistos como indicadores essenciais para o acompanhamento da qualidade dos processos de cuidados maternos. Estudo transversal multicêntrico prospectivo. A população-alvo são todas as mulheres ingressados nos centros participantes da REDE CLAP durante a gravidez, parto e pós-parto. Serão avaliadas principalmente variáveis que descrevem a sequência de eventos que podem levar a e as que definem near miss ou morte materna. Todos os dados serão coletados no Sistema Informático Perinatal ou um sistema compatível com a da instituição. **Análise de resultados:** Serão incluídos Centros com aproximadamente 2.500 partos por ano, a fim de ter número suficiente de eventos para o cálculo da incidência. A frequência de resultados de condições potencialmente ameaçadoras da vida, near miss materno e mortalidade materna e seu intervalo de confiança e diferenças entre os grupos serão calculadas, utilizando o teste estatístico mais apropriado. **Procedimentos**

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



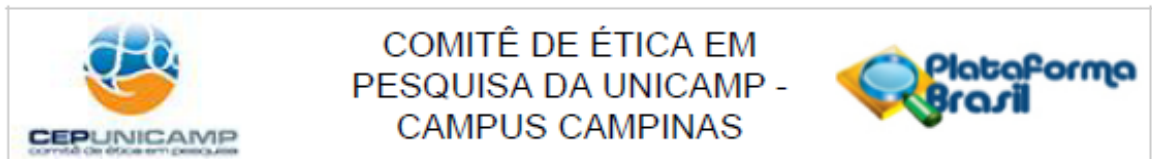
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.676.128

semelhantes serão realizados com variáveis que descrevem práticas de eficácia comprovada. Todos os dados deste estudo serão coletados no SIP ou sistema compatível com o da instituição. Diariamente todas as mulheres que entram no serviço por ameaça de aborto, gravidez ectópica, complicações na gravidez (independentemente da idade gestacional), trabalho de parto ou pós-parto até a alta (a nossa população de interesse) ou sem nenhuma complicação iniciada uma hora após história clínica perinatal (HCP) serão incluídas. O preenchimento da alta será concluído e estes dados serão inseridos nos registros eletrônicos para formar o banco de dados (se a instituição tem uma história eletrônica, este processo será em tempo real). O gerenciamento de dados será adaptado à situação de cada instituição; naquelas que operam com conectividade constante e podem incorporar um sistema Web, os dados serão enviados automaticamente em tempo real para o CLAP, com atenção aos aspectos de confidencialidade. À medida que os registros são recebidos pelo CLAP, ingressam no servidor do CCD sem dados de identificação dos nomes, sendo identificados por um Número autogerado (único) que é criado quando se abre a história do local de origem para ser identificado. Com este número de identificação, os centros dos países poderão identificar a história, mesmo anonimamente, se houver necessidade de ser corrigida ou completada. O preenchimento do formulário HCP será realizado pela equipe de cada centro que geralmente executa essa tarefa. Para os centros que não usam rotineiramente o SIP e tiverem outro sistema de coleta de dados perinatais e que desejem adicionar o SIP, apenas para fim da Rede CLAP, recomenda-se ter um profissional treinado especificamente para esta tarefa, de acordo com a disponibilidade nacional e local. Será realizado um treinamento com o Coordenador de cada centro para o preenchimento do instrumento. O coordenador irá treinar os coletores de dados. Será disponibilizado para cada centro um manual de operações que inclui uma descrição do estudo em termos gerais e uma descrição passo a passo do processo de preenchimento do formulário HCP de forma precisa e completa, assim como do preenchimento dos controles a serem realizados imediatamente após a alta da mulher. Este manual irá promover a padronização da coleta. Estratégia geral de análise Entende-se que as mulheres classificadas como MMG e seus vários subgrupos (RMG, CPAV, NMM ou MM) constituem o grupo de interesse neste projeto, enquanto todas as outras mulheres vão formar o grupo de mulheres sem complicações graves e, portanto, utilizados para a comparação em todas as análises. Serão feitas as estatísticas descritivas globais por país e percentagens para descrever as características básicas dos dados e do perfil demográfico das mulheres e com intervalos de confiança. Para variáveis categóricas e contínuas foram estimadas as proporções, médias e desvios-padrão, respectivamente. Frequência CPAV, NMM, RMG e MM e seus intervalos de confiança (IC) e as diferenças entre os grupos de

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



Continuação do Parecer: 1.676.128

mulheres sem essas condições serão calculadas utilizando diferentes testes estatísticos para avaliar a significância estatística das diferenças entre os grupos (teste T e ANOVA para dados contínuos de dois ou mais níveis ou ANCOVA e Qui-quadrado para as variáveis categóricas com 2 ou mais níveis). Procedimentos semelhantes serão realizados com variáveis que descrevem práticas de eficácia comprovada. A relação entre o uso dessas intervenções e resultados maternos e perinatais será avaliada pelo cálculo das razões de prevalência (RP) (brutas e ajustadas), com intervalos de confiança de 95%. A análise multivariada será realizada para identificar as variáveis associadas com CPAV, NM e MM. Serão calculadas novamente as razões de verossimilhança positiva e negativa em relação aos RMG para o novo conjunto de variáveis de CPAV. Serão consideradas as correções por correlação intra-cluster, dado que se trata de dados provenientes de vários centros, alguns deles dos mesmos países participantes do estudo piloto, por meio de modelos de Equação de Estimação Generalizada (GEE). Serão calculados ainda indicadores de manejo de condições maternas graves: razão de RMG (número de casos de RMG/1000 nascidos vivos), razão de NMM (número de NMM/1000 nascidos vivos), razão entre near miss materno e mortalidade materna (NMM: 1MM), índice de mortalidade (MM/MM+NMM X100), relação critério/caso (total de critérios de inclusão para NMM / total de casos com NMM), razão de condições potencialmente ameaçadoras da vida e near miss, maus resultados perinatais no contexto de near miss materno).

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver um sistema de monitoramento contínuo de morbidade materna grave, condições potencialmente ameaçadoras da vida e mortalidade materna, úteis para monitorizar e melhorar a qualidade da atenção e resultados de saúde em instituições de assistência à saúde materna na América Latina e no Caribe. (RED CLAP e Rede CLAP Brasil)

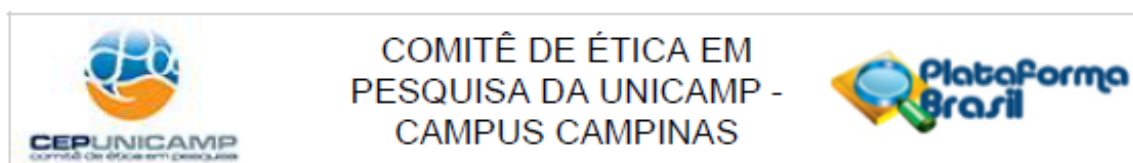
Objetivo Secundário: Determinar a frequência de condições potencialmente ameaçadoras da vida, near miss materno e mortalidade materna na população de mulheres admitidas nas maternidades da Rede CLAP, usando uma nova versão do HCP ou sistemas compatíveis. Determinar a frequência de condições potencialmente ameaçadoras da vida incluídas nas novas seções da HCP que evoluem para near miss materno. Calcular a frequência de uso de intervenções baseadas em evidências e o manejo da morbidade materna grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco potencial seria a identificação das mulheres participantes, porém serão tomados os cuidados para manter a confidencialidade dos participantes.

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



Continuação do Parecer: 1.676.128

Benefícios:

O conhecimento da incidência de morbidade materna grave e mortalidade materna irá proporcionar a melhora na qualidade da assistência as mulheres no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo multicêntrico nacional com 9 centros participantes (considerados os inserido na Plataforma Brasil)

Estudo sobre near miss ou morte materna realizado através da coleta de banco de dados de maternidades dos centros participantes da REDE CLAP, cujo CAISM é o coordenador.

Tamanho da Amostra no Brasil: 30.000

Cumprirão os critérios de inclusão todas as mulheres que entram nos centros participantes durante a gravidez, parto e pós-parto. Isto inclui mulheres com aborto, gravidez ectópica e também com algum tipo de doença trofoblástica. Embora a pesquisa e vigilância seja para as mulheres com condições potencialmente ameaçadoras da vida, near miss materno e morte materna, todas as outras mulheres também farão parte do estudo e constituirão o grupo com o qual todas as comparações serão feitas. Todas as mulheres que derem entrada nos centros selecionados durante a gravidez, parto ou puerpério deverão ter seu formulário HCP completo para permitir o cálculo de indicadores definidos. Todos esses registros farão parte do banco de dados do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto- devidamente preenchida e assinada.

Projeto Plataforma com cronograma e orçamento: OK

Parecer_circunstanciado.pdf de 11/06/2016 Autorização do CAISM- . Parecer de aprovação da Comissão de pesquisa do CAIS. OK

CV com identificação do pesquisador-OK

TCLE- pede dispensa. Justificada por ser realizado a coleta através de prontuários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

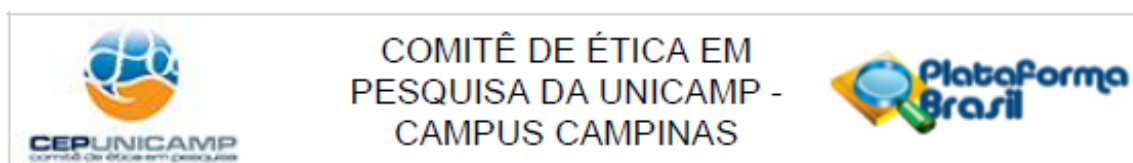
A seguir são citadas e comentadas as pendências apresentas no parecer anterior.

Número do Parecer: 1.632.801 de 12 de Julho de 2016.

Projeto Multicêntrico nacional ? Internacional?

Resposta do pesquisador - estudo multicêntrico nacional com participação de outros 8 centros:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.676.128

O documento "Projeto_Redeclap_Brasil.pdf de 10/06/2016 " apresenta a breve descrição da Rede-Clap: "A Rede-CLAP brasileira resultou de uma negociação entre o CLAP-OPS de Montevideu, Uruguai, com o Ministério da Saúde do Brasil, com financiamento da OPS-Brasil. Os 12 centros brasileiros participantes da Rede-CLAP foram escolhidos pelo Ministério da Saúde e o CAISM da UNICAMP foi convidado a ser o centro coordenador do estudo no Brasil. Essa iniciativa faz parte da Rede-CLAP latino-americana da qual deverão participar vários países da América Latina e Caribe. No entanto, o Brasil é o primeiro país a aderir e formalizar oficialmente a proposta para o desenvolvimento do estudo." Nessa declaração não fica claro se o presente estudo vai utilizar os dados da Rede-CLAP ou é a própria implantação dessa. Se o Brasil é o único a iniciar a rede, como prevê a coleta de dados dos demais países?

COMENTÁRIOS: foi incluído no projeto completo uma descrição mais detalhada da rede clap e da coleta de dados. Declara que os dados da presente proposta diz respeito exclusivamente a este braço brasileiro da iniciativa (8 centros).

- FUNDACAO DE DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

- Hospital Sofia Feldman/ Fundação de Assistencial Integral à Saúde

- HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

- TOCANTINS SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE

- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

- Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros

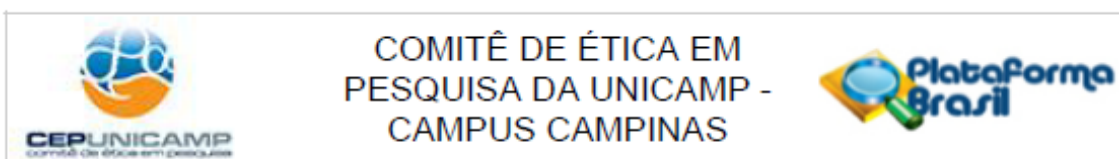
- Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

- HOSPITAL MUN. MATER. ESCOLA DR. MARIO E MORAES A. SILVA

Solicita dispensa do TCLE. Justificativa: "Avaliação de prontuário. Não teremos nenhum contato com pacientes para coleta dos dados." Essa justificativa por si só não é adequada. A coleta será prospectiva de que período? a previsão de coleta de dados será de poucos meses, serão as participantes as que internarem nesse período ou outro? O que ficou acordado com a OPS e ministério da Saúde para formação dessa RED-CLAP em relação a consentimento. Essas informações são relevantes para uma adequada apreciação da solicitação de dispensa do TCLE.

COMENTÁRIOS: Pesquisador declara que serão realizadas coletas de dados em prontuários prospectivamente. Não haverá identificação das participantes.A organização do CLAP e Ministério da Saúde consideram desnecessário o TCLE.

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



Continuação do Parecer: 1.676.128

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

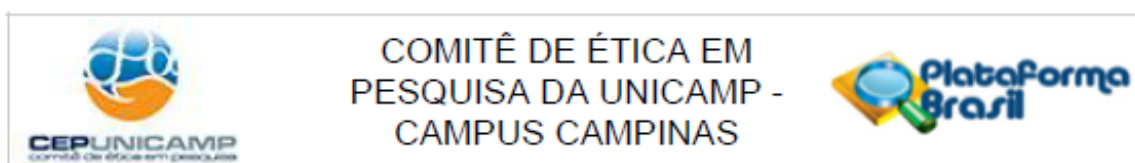
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional 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 e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. 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.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

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



Continuação do Parecer: 1.676.128

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_736539.pdf	27/07/2016 13:30:17		Aceito
Outros	Resposta_parecer_CEP.pdf	27/07/2016 13:29:38	Adriana Gomes Luz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Rede_CLAP_Brasil_2.pdf	27/07/2016 13:26:32	Adriana Gomes Luz	Aceito
Outros	Parecer_circunstanciado.pdf	11/06/2016 11:30:10	Adriana Gomes Luz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/06/2016 11:28:01	Adriana Gomes Luz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 12 de Agosto de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(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

ANEXO 02 - Aprovação Ética -Estudo Rede Brasileira de Vigilância Materna - Artigo 02

	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
	www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP: 05/03/09. (Grupo III)	
PARECER CEP: Nº 097/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto) CAAE: 0071.1.146.000-09	
I - IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: "REDE NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA MORBIDADE MATERNA GRAVE: A GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA E O ABORTO COMO FATORES DE AGRAVO À SAÚDE". PESQUISADOR RESPONSÁVEL: José Guilherme Cecatti. INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/02/2009 APRESENTAR RELATÓRIO EM: 05/03/10 (O formulário encontra-se no site acima)	
II - OBJETIVOS	
Desenvolver uma rede nacional de cooperação científica para vigilância da morbidade materna grave, com ênfase na adolescência e aborto.	
III - SUMÁRIO	
Estudo de corte transversal multicêntrico, a ser implementado com 25 unidades obstétricas de referência nas diversas regiões geográficas do Brasil. Durante um período de doze meses, os pesquisadores principais e os pesquisadores locais deverão realizar vigilância prospectiva de todas as mulheres internadas nessas unidades, para a identificação dos casos de near miss materno e morbidade materna grave não-near miss. Foi realizado cálculo do tamanho amostral, estimando-se que será necessária a vigilância de um total aproximado de 75.000 partos. Os dados serão coletados em ficha específica e enviados ao banco de dados central através de formulário eletrônico disponível no website do projeto. Análise de dados: A análise dos dados será feita por sub-grupos de acordo com a época da ocorrência do near miss ou morbidade materna grave (na adolescência e em outros momentos de sua vida reprodutiva) e causa determinante (aborto e outras causas), estimando-se as respectivas taxas, razões e riscos relativos para os respectivos preditores.	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	
V - PARECER DO CEP	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 - Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br
- 1 -	



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

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 (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) 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 projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VI I- DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de fevereiro de 2009.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
**PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP**

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

PHONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 03 - Comprovantes de submissão

05/05/2022 10:48

ScholarOne Manuscripts



Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

[# Home](#)[Author](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Manuscript ID

RBGO-2022-0147

Title

Morbidity and influence of potentially life-threatening conditions on maternal and neonatal outcomes in a tertiary maternity hospital

Authors

Soares, Fabiano

Urquiza, Erika

Silveira, Carla

Cecatti, Jose

Pacagnella, Rodolfo

Luz, Adriana

Date Submitted

05-May-2022

[Author Dashboard](#)

Confirming submission to Artificial Intelligence In Medicine

Externa

Caixa de entrada x

Editoria x

€



Artificial Intelligence In Medicine

para mim ▾

00:16 (há 15 horas)



This is an automated message.

Construction and Validation of an Obstetric Risk Classification Engine to Support Intensive Care Unit (ICU) Admission using Machine Learning

Dear Dr. Pacagnella,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Artificial Intelligence In Medicine.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/aiim/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Artificial Intelligence In Medicine

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/kw/editorial+manager/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

This journal uses the Elsevier Article Transfer Service. This means that if an editor feels your manuscript is more suitable for an alternative journal, then you might be asked to consider transferring the manuscript to such a journal. The recommendation might be provided by a Journal Editor, a dedicated Scientific Managing Editor, a tool assisted recommendation, or a combination. For more details see the journal guide for authors.