

Titulo: Desenvolvimento de novos sistemas de pontuação de severidade para pacientes de UTI.

Resumo: The studies conducted during this PhD focused on understanding factors associated with mortality and morbidity in those presenting with severe infections. This work began initially focused on individuals presenting with severe arboviral infections, culminating in a case study of an individual hospitalized with Guillain Bare Syndrome secondary to Zika virus infection (J Travel Med. 2020 Nov 9;27(7):taaa165). My first exposure to the process to develop a clinically predictive scoring systems arose through my work with a prospective cohort of individuals with Chikununya infection (PLoS Negl Trop Dis. 2020 Jul 21;14(7):e0008467). Through this experience, it became apparent that critically ill individuals present with varying degrees of severity depending on the type of predictive scoring system used, and therefore I shifted my attention to study whether novel severity scoring systems could be developed that more accurately predict in-hospital mortality using a cohort of adult ICU pateints hospitalized at Hospital de Cidade in Salvador, Bahia, Brazil. It is clear that accurate determination of severity is critical to the appraisal of clinical trials that seek to evaluate interventions in an often heterogenous ICU population.

Through this work, we first evaluated whether modification of the neurologic component of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) would offer superior prediction of ICU mortality compared to the original score. We discovered that substitution of the Glasgow Coma Scale (GCS) with either a novel score for defining neurologic system deficits known as the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) or Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) did not improve the performance of SOFA in predicting ICU mortality (PLoS One. 2020; 15(2): e0229199).

Given the advanced age of our cohort and prediction of an increasingly elderly ICU population worldwide, we then sought to determine whether an age calibrated severity score outperformed the Simplified Acute Physiology Score (SAPS3), a ubiquitous ICU severity scoring system utilized in health

systems domestically and abroad. The Age Calibrated ICU Score (ACIS) outperformed the SAPS3 score in prediction of mortality in the most elderly, offering a tool that may serve to help triage limited resources to those most likely to survive their critical illness (PLoS One. 2020 Nov 4;15(11):e0240793.).

With the emergence of the COVID-19 pandemic, concern arose that existing ICU severity scores may underperform in those hospitalized with severe acute respiratory syndrome (SARS). We first developed a novel pneumonia severity score, derived from our pre-COVID-19 cohort and externally validated in a United States based pneumonia cohort, that demonstrated significant performance improvement over existing ICU and pneumonia severity scores (Clin Infect Dis. 2021 Mar 15;72(6):942-949). While long term mortality (>30-day) were unavailable for our cohort as noted in a letter to the editor, in our reply we highlighted the importance of early identification of those at highest risk of mortality using variables readily available at time of admission (Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e444-e445). Following this work, we then evaluated the performance of our novel pneumonia shock score in a multi-center cohort of individuals admitted to the ICU with SARS-CoV-2 infection (Front Med. 2022 Aug 15;9:958291). The calibrated pneumonia shock score accurately identified those at risk for ICU mortality offering yet another simple bedside tool to help guide limited resources towards those most likely to survive and accurately assign severity in subsequent clinical trials

Abstract portugues:

Objetivos: i) determinar se a modificação do componente neurológico do SOFA supera o escore original, ii) desenvolver um novo escore calibrado para a idade, iii) determinar se um escore específico de pneumonia supera os escores de UTI e pneumonia e avaliar o desempenho deste escore em um coorte multi-centrico de UTI com COVID-19.

Métodos: Estudos de coorte prospectivos de pacientes adultos internados em UTI no Hospital da Cidade em Salvador, Bahia, Brasil, seguidos de um estudo de coorte prospectivo multicêntrico de adultos internados em UTI de centros de tratamento de COVID na Bahia.

Resultados: A modificação do componente neurológico de SOFA com um novo escore para definir

déficits do sistema neurológico, Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) ou Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) não melhorou a previsão de mortalidade na UTI (SOFA-GCS AUC = 0,74 vs. AUC SOFA-RASS = 0,71 e AUC SOFA-FOUR = 0,67). Um novo escore de UTI calibrado por idade (ACIS) superou o escore SAPS3 na previsão de mortalidade em nossa coorte de UTI (AUC = 0,80 vs 0,72). A pontuação de pneumonia shock score demonstrou melhora significativa no desempenho (AUC = 0,80) em relação às escores existentes de UTI e de pneumonia, incluindo SAPS 3, qSOFA, CURB-65 e CRB-65 (AUC = 0,74, 0,64, 0,65 e 0,63, respectivamente). Posteriormente, essa escore teve um bom desempenho naqueles internados na UTI com infecção por SARS-CoV-2 (AUC = 0,80).

Conclusão: Dada a idade avançada da nossa coorte e a probabilidade de uma população cada vez maior de idosos em UTI em todo o mundo, demonstramos que o novo escore de gravidade calibrado por idade superou o SAPS3, oferecendo uma ferramenta que pode servir para ajudar na triagem de recursos limitados para aqueles com maior probabilidade de sobreviver a situações críticas. doença. O pneumonia shock score identificou com precisão aqueles em risco de mortalidade na UTI por pneumonia em coortes pré e pós-COVID. Isso oferece outra ferramenta simples à beira do leito para ajudar a atribuir indivíduos com precisão com base na gravidade em ensaios clínicos subsequentes.

Palavras chaves: 1. UTI; 2. Escore severidade; 3. pneumonia; 4. mortalidade

Abstract Ingles:

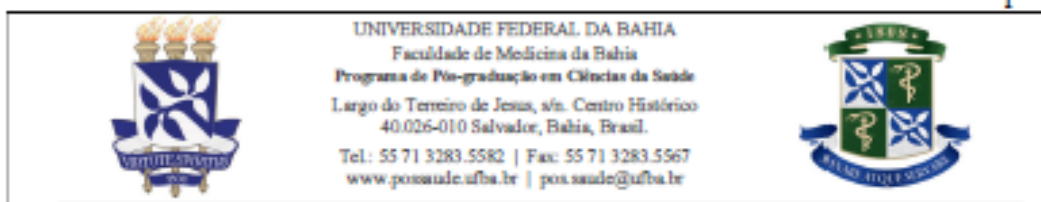
Objetives: i) determine whether modification of the neurologic component of SOFA outperforms the unmodified score, ii) develop novel age calibrated score iii) determine whether a pneumonia specific score outperforms common ICU and pneumonia severity scores and evaluate the performance of this score in a multi-center COVID-19 ICU cohort.

Methods: Prospective cohort studies of adult ICU patients hospitalized at Hospital de Cidade in Salvador, Bahia, Brazil followed by a multi-center prospective cohort study of adults hospitalized in the ICU of COVID treatment centers in Bahia.

Results: Modification of the neurologic component SOFA with either a novel score for defining neurologic system deficits, Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) or Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) did not improve prediction of ICU mortality (SOFA-GCS AUC = 0.74 vs SOFA-RASS AUC = 0.71 and SOFA-FOUR AUC = 0.67). A novel Age Calibrated ICU Score (ACIS) outperformed the SAPS3

score in prediction of mortality in our ICU cohort (AUC = 0.80 vs 0.72). The pneumonia shock score demonstrated significant performance improvement (AUC = 0.80) over existing ICU and pneumonia severity scores including SAPS 3, qSOFA, CURB-65, and CRB-65 (AUC = 0.74, 0.64, 0.65, and 0.63, respectively). The calibrated score subsequently performed well in those admitted to the ICU with SARS-CoV-2 infection (AUC = 0.80).






Conclusion: Given the advanced age of our cohort and likelihood of an increasingly elderly ICU population worldwide, we demonstrated that the novel age calibrated severity score outperformed SAPS3, offering a tool that may serve to help triage limited resources to those most likely to survive their critical illness. The calibrated pneumonia shock score accurately identified those at risk for ICU mortality from pneumonia in both pre- and post-COVID cohorts. This offers another simple bedside tool to help accurately assign individuals based on severity in subsequent clinical trials.



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

1 Ao vigésimo quarto dia do mês de novembro de 2023, no horário das 09:00 horas, nas dependências do Programa de
 2 Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia -
 3 Plataforma ZOOM, deu-se início a sessão pública para arguição e defesa da tese intitulada "Desenvolvimento de
 4 novos sistemas de pontuação de severidade para pacientes de UTI" (Development of novel severity scoring systems
 5 for ICU patients)", apresentada pelo pós-graduando Kevan Michal Altrami. A Comissão Examinadora aprovada
 6 pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que estabelecem o Regulamento
 7 Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o Regulamento do Programa de Pós-
 8 graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi composta por: Prof. Dr. Bruno de Bezerril
 9 Andrade, Doutor em Patologia Humana/UFBA, Docente Colaborador PPqCS (Presidente/Orientador); Profa. Dra.
 10 Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira, Doutora em Patologia Humana/UFBA, Professora Adjunta/UFBA,
 11 Pesquisadora FIOCRUZ; Prof. Dr. Aquiles Assunção Camelier, Doutor em Medicina/ UNIFESP, Professor
 12 Adjunto/EBMSP; Prof. Dr. Artur Trancoso Lopo de Queiroz, Doutor em Bioinformática/USP,
 13 Pesquisador/ FIOCRUZ-BA; Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza, Doutor em Biologia Celular e Molecular/
 14 FIOCRUZ, Pesquisador/ FIOCRUZ-RJ e a Profa. Dra. Luciane Amorim Santos, Doutora em Biotecnologia em
 15 Saúde e Medicina Investigativa/ FIOCRUZ, Docente Colaboradora do PPqCS/ UFBA, Professora
 16 Adjunto/EBMSP (Suplente). Após a apresentação da tese, a Comissão Examinadora realizou a arguição que foi
 17 respondida satisfatoriamente pelo doutorando. A tese apresentada foi considerada aprovada. E, para constar do
 18 processo de conclusão de curso e de colação de grau¹, a Comissão Examinadora lavrou a presente Ata que é
 19 assinada por todos os seus membros. A Comissão Examinadora aprova a tese:
 20 (X) Com recomendações que devem ser incorporadas a versão final da tese.
 21 () Sem recomendações de modificações da versão final.
 22 Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o processo de
 23 outorga do título de doutor.

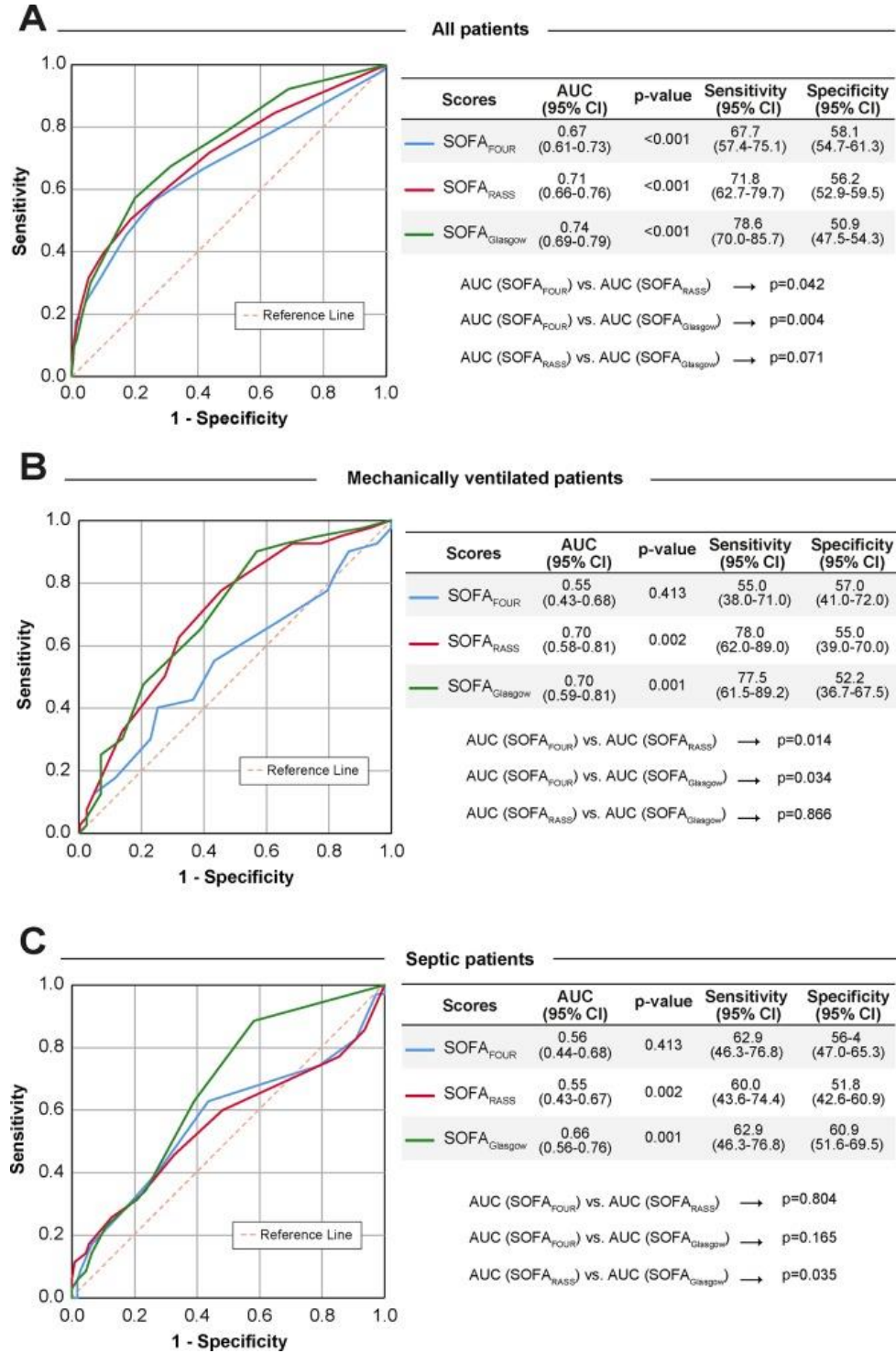
24 Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

25		
26		
27	Bruno de Bezerril Andrade (Presidente/orientador)	
28	Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira	
29		
30	Aquiles Assunção Camelier	
31		
32	Artur Trancoso Lopo de Queiroz	
33		
34	Fernando Augusto Bozza	
35		
36	Luciane Amorim Santos (Suplente)	

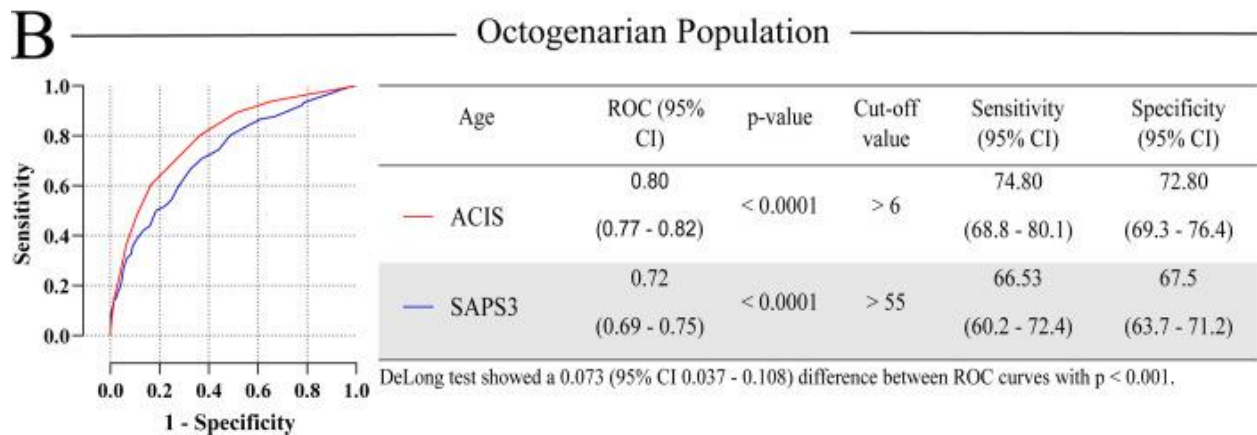
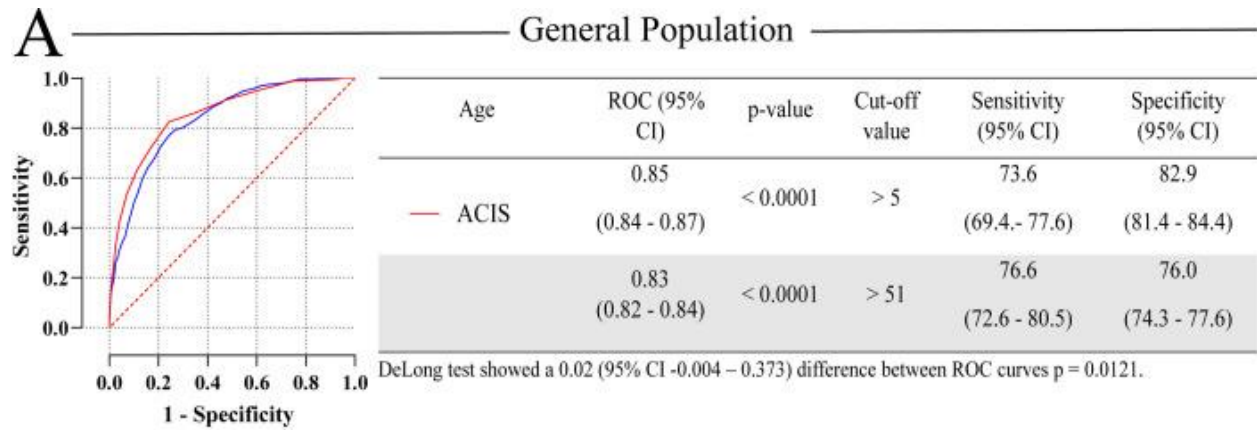
37
 38 Ata Aprovada na Sessão do dia 24/11/2023
 39

40 ¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada a entrega, na Secretaria Acadêmica do Programa de
 41 Pós-graduação em Ciências da Saúde, de quatro exemplares impressos da tese, acompanhados de 2 versões
 42 completas em meio eletrônico e metadados (formato pdf) no prazo máximo de 60 dias.

Article 1, Figure 2. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of ICU mortality by Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) using Glasgow Coma Scale (GCS), Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) and Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) neurologic assessment substitutions in the total cohort.

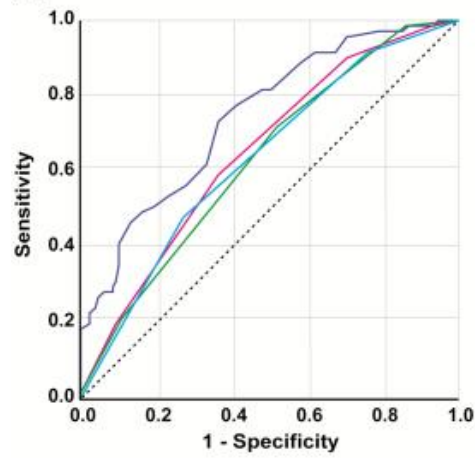


Article 2, Figure 3: Comparison between SAPS3 and ACIS receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of ICU mortality on ICU general population (A) and 80 years or older population (B).



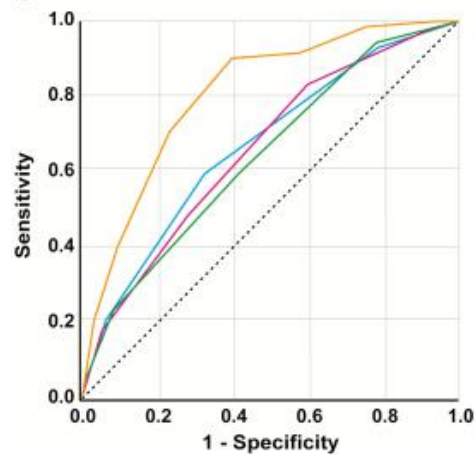
Article 3, Figure 4. Comparisons of discriminate function of pneumonia scores, intensive care unit (ICU) scores, and the Pneumonia Shock score in the discovery and validation cohort.

A



Scores	AUC (95% CI)	P value	cutoff value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
SAPS 3	0.74 (.67-.81)	.1897	>58.5	53.5 (42.0-64.6)	76.7 (68.7-83.2)
CURB-65	0.65 (.57-.73)	.0008	>2.5	59.1 (47.5-69.8)	63.5 (55.0-71.3)
CRB-65	0.63 (.55-.71)	.0001	>1.5	71.8 (60.5-81.0)	48.1 (39.6-56.6)
qSOFA	0.64 (.55-.71)	.0001	>1.5	47.9 (36.6-59.3)	72.8 (64.2-79.8)

B



Scores	AUC (95% CI)	P value	cutoff value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
SHOCK Validation	0.81 (.75-.86)	.8071	>3.5	90.3 (81.3-95.2)	60.0 (54.3-65.5)
CURB-65	0.66 (.59-.73)	.0033	>2.5	48.6 (37.4-59.9)	71.7 (66.3-76.6)
CRB-65	0.64 (.57-.71)	.0009	>1.5	59.7 (48.2-70.3)	58.3 (52.5-63.8)
qSOFA	0.67 (.60-.74)	.0062	>1.5	59.7 (48.2-70.3)	67.2 (61.6-72.4)

Article 5, Figure 3. Discrimination of pShock-CoV in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection and comparison with other severity models.

