Development and validation of PRE-DELIRIC

(PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium

prediction model for intensive care patients:

observational multicentre study

Resumo:

Desenvolver e validar um modelo de predição de delirium para pacientes adultos em terapia intensiva e determinar seu valor adicional em comparação com a predição por cuidadores.

Design Estudo multicêntrico observacional.

Cenário Cinco unidades de terapia intensiva na Holanda (dois hospitais universitários e três hospitais universitários de ensino afiliados).

Participantes 3.056 pacientes de terapia intensiva com 18 anos ou mais.

Principal medida de desfecho: Desenvolvimento de delirium (definido como pelo menos uma triagem de delirium positiva) durante a permanência do paciente na terapia intensiva.

Resultados: O modelo foi desenvolvido com 1.613 pacientes consecutivos de terapia intensiva em um hospital e validado temporariamente com 549 pacientes do mesmo hospital. Para validação externa, os dados foram coletados de 894 pacientes em quatro outros hospitais. O modelo de predição (PRE-DELIRIC) contém 10 fatores de risco - idade, escore APACHE-II, grupo de admissão, coma, infecção, acidose metabólica, uso de sedativos e morfina, concentração de ureia e admissão urgente. O modelo teve uma área sob a curva de características operacionais do receptor de 0,87 (intervalo de confiança de 95% 0,85 a 0,89) e 0,86 após bootstrapping. A validação temporal e a validação externa resultaram em áreas sob a curva de 0,89 (0,86 a 0,92) e 0,84 (0,82 a 0,87). A área combinada sob a curva de características operacionais do receptor (n = 3056) foi de 0,85 (0,84 a 0,87). A área sob a curva para as previsões dos enfermeiros e médicos (n = 124) foi significativamente menor em 0,59 (0,49 a 0,70) para ambos.

Conclusão: O modelo PRE-DELIRIC para pacientes em terapia intensiva consiste em 10 fatores de risco que estão prontamente disponíveis nas 24 horas após a admissão em terapia intensiva e possui alto valor preditivo. A previsão clínica por enfermeiras e médicos teve um desempenho significativamente pior. O modelo permite a previsão precoce do delirium e o início de medidas preventivas.

Introdução

Delirium, caracterizado por um início agudo de mudanças flutuantes no estado mental e níveis alterados de consciência e desatenção, 1 tem uma alta taxa de incidência em pacientes criticamente enfermos.2-4 É um distúrbio grave associado a permanências prolongadas em unidades de terapia intensiva e hospitais , custos mais altos e

aumento da morbidade e mortalidade.2 3 5

Diversas ferramentas estão disponíveis para avaliar o delirium em pacientes de terapia intensiva, das quais o método de avaliação de confusão - unidade de terapia intensiva (CAM-ICU) tem a maior sensibilidade e especificidade.6 7 A triagem de pacientes em terapia intensiva é importante, 8-10 para que o tratamento oportuno pode ser fornecido.

No entanto, medidas preventivas para delirium também podem reduzir sua incidência, gravidade e duração, conforme determinado em outros grupos de pacientes. 11 12 Medidas preventivas gerais em todos os pacientes de terapia intensiva são demoradas e podem expor um número substancial de pacientes a riscos desnecessários, como os efeitos adversos da profilaxia medicamentosa. Embora existam vários modelos preditivos para pacientes em terapia intensiva não intensiva, 13 14 assim como um para pacientes em terapia intensiva médica mais velha, 15 nenhum modelo de previsão baseado em evidências para pacientes em terapia intensiva geral está disponível. O objetivo do nosso estudo foi desenvolver e validar uma previsão de delirium

modelo para pacientes de terapia intensiva e para determinar seu valor em comparação com a previsão pelas enfermeiras assistentes e

médicos.

**Predição de delirium por cuidadores**

Para comparar o valor preditivo do modelo com o dos cuidadores, pedimos aos enfermeiros e médicos que cuidam do paciente para prever de forma independente, dentro de 24 horas após a admissão na terapia intensiva, se os pacientes desenvolveriam um período delirante durante sua estadia completa em tratamento intensivo.

**População do estudo para estudos de desenvolvimento e validação**

Após a implementação bem-sucedida da versão holandesa validada do CAM-ICU, 17 a confiabilidade interobservador das triagens de delirium pelas enfermeiras de terapia intensiva estava acima de 0,80 κ de Cohen, com uma taxa de conformidade de mais de 90%, conforme descrito em mais detalhes anteriormente.10 Durante os estudos de desenvolvimento e validação temporal, incluímos todos os pacientes adultos internados na unidade de terapia intensiva. Para detectar delirium, as enfermeiras de terapia intensiva examinaram todos os pacientes adultos consecutivos de terapia intensiva pelo menos três vezes ao dia e com mais frequência se necessário (por exemplo, após mudanças repentinas de comportamento, atenção ou consciência). Essa frequência de triagem estava de acordo com a triagem na prática diária. Excluímos os pacientes se eles estivessem delirando dentro de 24 horas após a admissão à terapia intensiva, tivessem um escore de sedação por agitação sustentada de Richmond (RASS) de −4 / −5 durante a admissão completa em terapia intensiva, permaneceram na unidade de terapia intensiva por menos de um dia , tinham distúrbios auditivos ou visuais graves, não eram capazes de entender holandês, eram deficientes mentais graves ou tinham uma afasia receptiva grave ou se a taxa de adesão do rastreamento do delirium foi inferior a 80% durante a permanência do paciente na unidade de terapia intensiva. Para atender aos mesmos critérios de inclusão e exclusão durante o estudo de validação externa, usamos pacientes consecutivos com triagens completas do CAM-ICU, definidas como uma taxa de conformidade do CAM-ICU acima de 80% por paciente. Definimos pacientes como tendo delirium quando tiveram pelo menos uma triagem CAM-ICU positiva durante sua internação em terapia intensiva ou foram tratados com haloperidol, já que nesses hospitais o haloperidol é usado apenas para tratamento de delirium. Para examinar o valor preditivo do modelo PRE-DELIRIC na prática diária nesses hospitais, não fizemos medidas de conformidade e confiabilidade entre avaliadores e usamos apenas dados de triagens CAM-ICU como feito na prática diária normal.

**Preditores potenciais**

Foram recolhidas variáveis ​​demográficas e informações sobre fatores de risco potenciais identificados por uma revisão sistemática recente.18 Coletamos esses dados eletronicamente dentro de 24 horas da admissão à terapia intensiva (apêndice A da web). Além disso, incluímos variáveis ​​do banco de dados de avaliação de terapia intensiva nacional holandês como fatores de risco potenciais quando a taxa de incidência de delirium associada a essa variável era mais de 50% mais alta do que a taxa de incidência do grupo total (apêndice B da web) .19 Sempre que possível. , os fatores de risco foram coletados como variáveis ​​contínuas (categóricas ou dicotomizadas quando o contrário).

**Definição de resultado**

Tendo em vista o objetivo de desenvolver e validar um modelo de predição de delirium, o principal desfecho foi o desenvolvimento de delirium durante a permanência do paciente na unidade de terapia intensiva. Definimos delirium como um mínimo de uma triagem CAM-ICU positiva durante a internação de cada paciente na terapia intensiva. Além disso, rastreamos os arquivos médicos e de enfermagem dos pacientes diariamente em busca de sinais de delirium.20 Se os arquivos forneceram sinais de delirium sem um

triagem CAM-ICU positiva ou, inversamente, se os arquivos não forneceram evidência de delirium e o paciente teve um resultado CAM-ICU positivo, um especialista em delirium também rastreou os pacientes de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM -IV) critérios para descartar

falsos negativos e falsos positivos.

**Gerenciamento de dados e verificações de qualidade para**

**estudos de desenvolvimento e validação temporal**

Monitoramos o desempenho da triagem CAM-ICU para garantir a qualidade da coleta de dados. Calculamos a conformidade como a porcentagem de avaliações feitas a cada dia em relação ao número total de avaliações que deveriam ter sido feitas. O significativo

a adesão durante os estudos de desenvolvimento e validação temporal foi de 90,4%. Medimos a qualidade do desempenho do CAM-ICU como a confiabilidade entre avaliadores. Para isso, comparamos a triagem do CAM-ICU avaliada pela enfermeira de terapia intensiva assistente com a pontuação do CAM-ICU avaliada por uma enfermeira especialista em psiquiatria em uma janela de tempo de uma hora. Fizemos 120 medições de confiabilidade entre avaliadores, resultando em um κ de Cohen de 0,90 (intervalo de confiança de 95% 0,82 a 0,98). O primeiro autor checou aleatoriamente os dados de 15% de todos os pacientes incluídos para integridade e precisão.

**Análise estatística**

Calculamos o tamanho da amostra necessária para o desenvolvimento do modelo com base na necessidade de 10-15 pacientes delirantes por fator de risco mais 10% de abandono. Nós imputamos dados ausentes para os fatores de risco. Os valores estavam ausentes no estudo de desenvolvimento para ureia (0,7%), enzimas hepáticas (3,0%), bilirrubina (18,0%), cálcio (4,5%), sódio (0,3%), hematócrito (0,4%), acidose metabólica (1,0%) ) e escores de fisiologia aguda e avaliação crônica da saúde (APACHE) -II (0,7%). Os dados para todas as outras variáveis ​​estavam completos. Todos os dados do estudo de validação temporal estavam completos. Decidimos que, se uma medição laboratorial não fosse determinada, não teríamos razão para supor que a variável ausente tivesse um valor anormal e imputamos o valor normal médio. Para calcular o valor normal, selecionamos todos os pacientes com valor normal e, em seguida, calculamos o valor médio para esse grupo de pacientes e o utilizamos para imputação.

Na falta do escore APACHE-II, imputamos o valor médio para o grupo delirium ou não delirium, dependendo dos resultados do CAM-ICU. No conjunto de dados de validação externa, 6,3%

dos valores de ureia estavam em falta e imputados. Para o APACHE-II, faltavam 0,6% das pontuações e imputamos uma pontuação média do APACHE-II para o grupo no conjunto de validação externa.

Usamos a regressão logística univariada para desenvolver o modelo de predição, avaliando a associação entre cada potencial determinante prognóstico e a presença ou ausência de delirium.

Excluímos determinantes com valor de P acima de 0,15 na análise univariada ou com taxa de prevalência abaixo de 10%. Com os demais fatores de risco, utilizamos análise de regressão logística multivariada com eliminação reversa (excluindo fatores de risco com valores de P acima de 0,10) para avaliar as associações independentes com a ocorrência de delirium. O modelo final, portanto, contém fatores de risco independentes para delirium. Estimamos a capacidade prognóstica do modelo para discriminar entre pacientes com e sem delirium usando a área sob a curva de características operacionais do receptor (AUROC).

Usamos técnicas de bootstrapping para ajustar o overfitting - isto é, as estimativas excessivamente otimistas dos coeficientes de regressão dos fatores de risco no modelo final. Duzentas amostras de bootstrap aleatórias resultaram em coeficientes de regressão encolhidos dos fatores de risco e área sob a curva do modelo desenvolvido.21

Em ambos os estudos de validação, multiplicamos os coeficientes de regressão encolhidos para cada fator de risco pelos valores dos pacientes observados.

O resultado é uma probabilidade prevista calculada com base na qual construímos um novo AUROC. Finalmente, para examinar o quão bem o modelo foi calibrado, calculamos os valores do preditor linear para cada paciente de cada coorte usando os coeficientes do modelo de desenvolvimento final. Usamos esses preditores lineares em um modelo de regressão logística para testar se a regra de predição estava bem calibrada, resultando em uma inclinação de calibração e uma interceptação. Uma inclinação de calibração de 1 e uma interceptação de 0 mostram uma calibração perfeita. Os gráficos de calibração para cada coorte estão disponíveis no apêndice D. da Web. Usamos o SPSS 16.01, estatísticas R versão 2.10.1,22 usando o pacote rms, 23 para todas as análises.

Relevância clinica

A predição precoce do desenvolvimento de delirium em pacientes de terapia intensiva com o modelo PRE-DELIRIC facilita o uso de medidas preventivas não medicamentosas em pacientes de alto risco, como melhora da orientação, estimulação cognitiva, mobilização precoce 11 e escuta musical.24 Também facilita as intervenções medicamentosas em pacientes de alto risco, como a administração profilática de haloperidol.12

Essas intervenções visam melhorar a cognição dos pacientes ou ter um efeito sistêmico, embora a evidência de medidas preventivas benéficas com medicamentos e intervenções de enfermagem em pacientes criticamente enfermos seja limitada neste

momento.25 Medidas preventivas não medicamentosas tiveram sucesso na redução da incidência e duração do delirium em uma população hospitalar não criticamente doente com um risco intermediário a alto para o desenvolvimento de delirium, 11 e a prevenção com haloperidol resultou na redução da gravidade do delirium menos dias com delirium, bem como menor tempo de permanência no hospital.12 É importante ressaltar que não há dados de pacientes de terapia intensiva disponíveis. Curiosamente, a mobilização precoce de pacientes ventilados mecanicamente em terapia intensiva, além de outros efeitos significativos, resultou em uma duração reduzida do delirium.26

A utilização do modelo PRE-DELIRIC para identificar e, consequentemente, tratar preventivamente pacientes de alto risco pode oferecer uma importante contribuição para a prática de terapia intensiva e garantir o uso eficiente de recursos de pesquisa para estudar apenas pacientes de alto risco. Além disso, os fatores de risco modificáveis ​​do modelo podem facilitar o uso de medidas preventivas. Atualmente, o modelo PRE-DELIRIC é utilizado na prática clínica diária do hospital que o desenvolveu; pacientes em terapia intensiva com alto risco de delirium (≥50% pontuação PRE-DELIRIC) e pacientes com demência ou uso indevido de álcool recebem medidas preventivas. O ponto de corte ideal do modelo PRE-DELIRIC e as intervenções preventivas de delirium mais eficazes para pacientes em terapia intensiva precisam ser estudados em um futuro próximo.

**Conclusões e implicações de política**

O modelo PRE-DELIRIC pode predizer delirium para a permanência completa na terapia intensiva em até 24 horas após a admissão. Agora podemos identificar pacientes que apresentam alto risco de desenvolver delirium durante sua internação em terapia intensiva. Isso facilitará o início direcionado de medidas preventivas. Nosso estudo mostra que o uso do modelo PRE-DELIRIC é significativamente melhor do que as previsões dos cuidadores assistentes, devendo, portanto, ser usado diariamente na prática de terapia intensiva.

Uma versão automática do modelo PRE-DELIRIC (Excel e baseado na web) pode ser baixada em www.umcn.nl/Research/

Departamentos / intensivo% 20care / Pages / vandenBoogaard.aspx (versão em inglês e holandês disponível).