Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study: Intensive Care Med (2014) 40:361–369

DOI 10.1007/s00134-013-3202-7

Referencia:

(Van Den Boogaard et al., 2014)

Van Den Boogaard, M., Schoonhoven, L., Maseda, E., Plowright, C., Jones, C., Luetz, A., … Pickkers, P. (2014). Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): A multinational observational study. *Intensive Care Medicine*, *40*(3), 361–369. https://doi.org/10.1007/s00134-013-3202-7

**Abstract**

Objetivo: Recalibração e determinação do poder discriminativo, internacionalmente, do modelo de predição de delirium existente (PREDELIRIC) para pacientes em terapia intensiva.

Métodos: Um estudo prospectivo de coorte multicêntrico foi realizado em oito unidades de terapia intensiva (UTI) em seis países. Os dez preditores (idade, APACHE-II, urgência e admissão

categoria, infecção, coma, sedação, uso de morfina, nível de ureia, acidose metabólica) foram coletados dentro de 24 horas após a admissão na UTI. O método de avaliação de confusão para unidade de terapia intensiva (CAM-ICU) foi utilizado para identificar delirium na UTI. A conformidade da triagem CAM-ICU e as medidas de confiabilidade entre avaliadores foram usadas para garantir a qualidade dos dados.

Resultados: Um total de 2.852 UTI adulto

pacientes foram selecionados, dos quais 1.824 (64%) eram elegíveis para o estudo. Os principais motivos de exclusão foram tempo de internação \ 1 dia (19,1%) e coma sustentado (4,1%). A conformidade CAMICU foi média (DP) de 82 ± 16% e a confiabilidade interexaminador de 0,87 ± 0,17. A incidência mediana de delírio foi de 22,5% (IQR 12,8–36,6%). Embora a incidência de todos os dez preditores tenha diferido significativamente entre os centros, a área sob a curva da característica de operação do receptor (AUROC) dos oito centros participantes permaneceu boa: 0,77 (IC 95% 0,74–0,79). O preditor linear e a interceptação da regra de predição foram ajustados e resultaram na recalibração aprimorada do modelo PREDELIRIC.

Conclusões: Neste estudo multinacional, recalibramos o modelo PRE-DELIRIC.

Apesar das diferenças na incidência de preditores entre os centros nos diferentes países, o desempenho

do modelo PRE-DELIRIC permaneceu bom. Após a validação do modelo PRE-DELIRIC, ele pode facilitar a implementação de estratégias para prevenir o delirium e auxiliar na melhoria do tratamento do delirium em pacientes de UTI.

**Introdução**:

Delirium, o início agudo de confusão e distúrbios de consciência com um curso flutuante [1], ocorre com frequência em pacientes criticamente enfermos [2–4]. O delirium está associado a uma permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (UTI) e hospital, aumento da morbidade e mortalidade, maiores custos [2, 3, 5] e resultados adversos a longo prazo [6, 7]. Existem várias ferramentas de avaliação de delirium para pacientes de UTI, como o método de avaliação de confusão para a unidade de terapia intensiva (CAM-ICU). Embora estudos recentes [8, 9] tenham mostrado uma menor precisão do CAM-ICU do que nos estudos originais [10, 11], esta ferramenta de triagem tem a maior sensibilidade e especificidade [12, 13]. Rastreios de delirium estruturados resultam em melhor reconhecimento de pacientes delirantes [14], o que pode facilitar o tratamento precoce [15, 16]. Além do tratamento adequado do delirium, a prevenção do delirium é crucial. Embora alguns estudos preliminares tenham relatado intervenções preventivas eficazes em pacientes não críticos [17, 18] e em pacientes de UTI [19], a aplicação dessas intervenções em todos os pacientes de UTI é demorada, ineficiente e expõe um número substancial de pacientes a riscos desnecessários a possíveis efeitos colaterais dos medicamentos usados ​​para a prevenção do delirium. Um modelo de predição prontamente disponível para identificar pacientes de alto risco facilitaria o uso de intervenções preventivas. Recentemente, o modelo de predição PRE-DELIRIC foi desenvolvido e validado para pacientes de UTI [20], com base em fatores de risco identificados para delirium em pacientes de UTI [21]. O desenvolvimento do modelo de predição, incluindo a relevância dos diferentes fatores de risco associados ao delirium na prática diária da UTI, como o uso de sedativos, morfina e presença de infecção, são discutidos mais extensivamente no artigo original [21]. O poder discriminativo do modelo PRE-DELIRIC foi alto na previsão do delirium com início no dia 2 médio após a admissão na UTI [20]. O uso do modelo PRE-DELIRIC é eficaz na previsão do delirium e pode ser usado para orientar a terapia preventiva em pacientes criticamente enfermos [22], para estratificar os pacientes no teste da eficácia de qualquer intervenção considerada e para melhor informar os cuidadores e familiares.

O modelo PRE-DELIRIC consiste em dez preditores que estão prontamente disponíveis nas 24 horas seguintes à admissão na UTI e, com uma área sob a curva de característica de operação do receptor (AUROC) de 0,85 [20], apresenta um bom desempenho. Desde que o modelo PRE-DELIRIC foi desenvolvido e validado na Holanda, o desempenho multinacional desse modelo não é conhecido.

Tendo em vista as diferenças relevantes na combinação de casos e tratamento em UTI entre os países, um bom desempenho multinacional do modelo PRE-DELIRIC é garantido antes da implementação mundial. No presente estudo multinacional, recalibramos o modelo e determinamos o poder discriminativo do modelo PRE-DELIRIC.

**Análise estatística**

Dados do preditor ausentes foram imputados de maneira semelhante ao estudo original [20]. Presumimos que, se um valor sanguíneo não fosse determinado, muito provavelmente a variável em falta tinha um valor normal, então o valor normal médio da população de estudo foi imputado. Para outras variáveis ​​ausentes, foi presumido que tinham um valor normal ou negativo (ou seja, sem infecção, sem acidose metabólica) ou um valor médio (por exemplo, pontuação APACHE-II) da população do estudo e imputou-se o valor médio da variável derivada de o grupo delirium ou não delirium, dependendo dos resultados da avaliação do delirium. A porcentagem de dados perdidos variou entre \ 1,0 e 9,8%. Registramos dados incompletos para a presença de infecção (9,8%), maior nível de uréia (1,8%), escore APACHE-II (1,5%) e acidose metabólica (\ 1,0%). Os dados para todas as outras variáveis ​​estavam completos.

Para determinar o desempenho do modelo PRÉ-DELIRIC para cada centro participante, os preditores lineares originais foram usados ​​para calcular a probabilidade de desenvolver delirium para cada paciente. A capacidade prognóstica estimada do modelo foi determinada usando o AUROC da probabilidade prevista total calculada por paciente e seu resultado delirium.

Para otimizar a calibração do modelo, os preditores lineares e a interceptação em um modelo de regressão logística. Para isso, uma abordagem estatística passo a passo padrão geralmente aceita [23, 24] foi seguida a fim de alcançar uma inclinação de calibração de 1 e uma interceptação de 0, como uma medida de calibração perfeita. Para testar isso, usamos os pesos dos preditores lineares em uma análise de regressão logística resultando em uma interceptação e uma inclinação de calibração.

A primeira abordagem foi estimar uma nova interceptação e usar uma inclinação de calibração fixa de 1. Em seguida, foi estimada a interceptação, bem como a inclinação de calibração. Depois, estimou-se a interceptação para cada centro separadamente, novamente com uma inclinação de calibração fixa, seguida pela estimativa da interceptação, bem como da inclinação de calibração por centro. Com a última abordagem para otimizar a calibração, foi aplicado um modelo linear geral misto ajustado pela aproximação de Laplace, usando a interceptação média estimada e a inclinação média estimada da calibração. A fim de determinar se a recalibração poderia ser influenciada pelos dados do maior grupo de pacientes de um centro, também foi necessário recalcular uma interceptação e um preditor linear usando dados ponderados. Para testar a calibração, usaram-se as estatísticas de ajuste de Hosmer-Lemeshow antes e depois da recalibração [25], e para julgar a calibração e recalibração visualmente, optou-se pelas cintas de calibração conforme descrito por Finazzi et al. [26].

As análises estatísticas foram realizadas usando o pacote estatístico para ciências sociais (SPSS) 20.01, e R statistics v.2.10.1 [27] usando o pacote rms [28].

**Discussão**

Anteriormente foi mostrado que a previsão de delirium pelos cuidadores é imprecisa e que o modelo PRÉ-DELIRIC tem valor adicional [20]. No entanto, como o modelo foi desenvolvido e validado na Holanda, o valor preditivo do modelo em outros países era desconhecido. Neste estudo multinacional, determinou-se que o poder discriminativo do modelo PRE DELIRIC para pacientes de UTI foi semelhante ao estudo anterior e a calibração do modelo foi otimizada. Neste estudo, foram encontradas diferenças importantes entre os países com relação à incidência dos dez preditores, bem como à incidência de delirium, o que poderia ser explicado por diferenças na combinação de casos, gravidade da doença e diferenças nas políticas de admissão à UTI, como protocolos de sedação, e outros tratamentos de UTI. Embora, notavelmente, e em linha com outros estudos [29, 30], neste estudo os pacientes mais sedados e os pacientes em coma nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI, apresentaram a maior taxa de delirium (Tabela 1). No entanto, uma vez que nenhuma informação foi recolhida que possa explicar o motivo das diferenças observadas nos dados inseridos no modelo, não se pode especular mais sobre esta e outras diferenças. As diferenças na incidência dos preditores, e a já existente superestimação do modelo na população holandesa [20], obrigaram a reduzir pela metade os valores dos coeficientes dos preditores para otimizar a calibração do modelo na população multinacional.

Apesar dessas diferenças entre os países, o poder discriminativo do modelo PRÉ-DELIRIC não foi afetado, indicando que os preditores mais importantes para o desenvolvimento de delirium na UTI estão incluídos no modelo.

Além disso, neste estudo multinacional, apenas foram recolhidos dados de preditores que estão no modelo PRÉ-DELIRIC. Embora hajam outros fatores de risco, como o consumo excessivo de álcool, é claramente um fator de risco muito importante para o desenvolvimento de delirium, esse fator de risco não estava no modelo PRE-DELIRIC original [20]. Em relação ao objetivo deste estudo, não é apropriado incluir outros/fatores de risco adicionais. Isso resultaria no desenvolvimento de um modelo de predição de delirium completamente novo. Sem o fator de risco de abstinência de álcool, o valor preditivo do modelo original foi alto e, apesar de não medirmos a prevalência de abstinência de álcool neste estudo multinacional, o desempenho do modelo permaneceu alto. A abstinência de álcool (abstinência aguda, delirium tremens e sua manifestação clínica) deve ser claramente diferenciada do próprio delírio.

No entanto, é importante reconhecer que o consumo de álcool em si é um fator de risco para o delírio "normal" [31, 32]. Foi decidido que não seria necessário um modelo de previsão para pacientes com alto consumo ou abstinência de álcool, esses pacientes apresentam alto risco e as medidas preventivas do delirium são indicadas de qualquer maneira para esse grupo.

O aumento da morbimortalidade associado ao delirium em pacientes de UTI justifica sua prevenção. Há algumas evidências de que a prevenção do delirium, ou seja, por haloperidol, é eficaz em pacientes de UTI de cirurgia não cardíaca [19].

É importante ressaltar que a estimativa da eficácia do haloperidol neste estudo [19] é provavelmente diluída, uma vez que a intervenção preventiva foi usada em todos os pacientes, independentemente do risco de delirium. Teoricamente, a exclusão de pacientes de UTI com baixo risco de desenvolver delirium pode revelar melhor os efeitos benéficos das medidas preventivas. De fato, com o uso do modelo PRE-DELIRIC, mostramos anteriormente que uma dose baixa de haloperidol foi associada a uma taxa reduzida de delirium e mortalidade entre pacientes de UTI com risco previsto de desenvolver delirium [50%, e parece ainda mais eficaz em o maior risco (risco previsto [90%) grupo [22]. No entanto, este estudo foi um estudo de desenho pré-pós que precisa ser confirmado em um RCT, mas ilustra a necessidade de um modelo de predição de delirium para facilitar a realização de estudos de prevenção futuros.

É importante ressaltar que o modelo PRE-DELIRIC é um modelo de predição estática que produz um único valor de predição de risco 24 horas após a admissão na UTI. No entanto, o delirium em pacientes de UTI é uma síndrome complexa, dinâmica e multifatorial.

O atual modelo PRE-DELIRIC pode exigir validação contínua conforme surgem novas terapias e intervenções. Por exemplo, o uso de novos sedativos ou analgésicos pode afetar o desenvolvimento de delirium [33-35] e, consequentemente, afetar o desempenho do modelo. Diferentes fatores de risco podem surgir no futuro que podem precisar de ser investigados e incluídos no atual modelo PRÉ-DELIRIC. Além disso, como alguns pacientes desenvolvem delirium dentro de 24 horas após a admissão na UTI, um modelo de predição precoce de delirium parece necessário para facilitar as medidas preventivas em pacientes de alto risco imediatamente após a admissão na UTI.

Além disso, o poder discriminativo do modelo permaneceu semelhante e a calibração foi otimizada. Em relação ao gráfico de calibração, ainda há alguma superestimação do modelo PRE-DELRIC para pacientes com risco calculado de 50% ou mais. Parece plausível que, para o grupo de alto risco, o estudo foi subestimado, resultando na superestimativa observada. Porém, nesses pacientes com alto risco de desenvolver delirium, é recomendável, de qualquer maneira, fazer intervenções preventivas, para que a pequena superestimação do modelo não afete a tomada de decisão clínica. Este estudo tem várias limitações que desejamos abordar. No estudo multinacional, o poder discriminativo permaneceu bom. Durante o processo de recalibração, parecia que a maneira mais ideal de recalibrar o modelo era estimar nova interceptação e preditores lineares para cada centro separadamente. O melhor desempenho pode ser alcançado quando um modelo de predição é adaptado para se adequar a cada UTI individual. Isso resultaria no melhor poder discriminativo e calibração de tal modelo, mas prejudicaria as comparações entre os centros. Portanto, é desejável ter um modelo de previsão que possa ser usado em todos os hospitais, e optou-se por usar os novos preditores lineares estimados médios e interceptar de todos os hospitais. Desta forma, o poder discriminativo permaneceu alto. No entanto, os centros precisam levar em consideração que pode haver alguma super ou subestimação na predição de delirium ao usar o modelo PRÉ-DELIRIC em sua UTI, especialmente no grupo de maior risco.

Portanto, é necessário cuidado com o uso do modelo em populações de pacientes com alta probabilidade de delirium. Além disso, como o modelo PRE-DELIRIC é recalibrado usando dados multinacionais, uma validação multinacional prospectiva da recalibração é garantida. Em segundo lugar, o coma representado pelo nível RASS -3 ou menos é um preditor importante no modelo PRÉ-DELIRIC, mas o coma pode ser tendencioso pelo efeito da sedação, que é sugerido como um fator de confusão para o delirium [36]. Neste estudo, não foram recolhidos dados sobre a duração do coma ou sobre a relação com a sedação e com o início do delirium. No entanto, ao excluir o preditor 'sedação ou coma' do modelo, isso não influenciou o poder discriminativo (dados não mostrados), indicando que isso não afetou nossos resultados de forma importante.

Terceiro, para dados ausentes, não foi usada uma técnica de imputação específica [37]; é um método clinicamente relevante para lidar com valores ausentes. Foi assumido que à semelhança do estudo PRE-DELIRIC original [20], em que uma variável perdida tinha um valor normal, visto que aparentemente não havia indicações para medir esta variável e, consequentemente, imputamos o valor normal. Uma vez que a incidência de valores ausentes foi baixa, os resultados não foram afetados de forma importante usando essa técnica de imputação. Quarto, avaliou-se a presença de delirium usando o CAM-ICU. O desempenho desta ferramenta de avaliação na prática diária foi recentemente reavaliado [8, 9] e também foi discutido em pacientes sedados [38, 39] e pode não ser tão preciso quanto nos estudos de validação originais [10, 11] ]; no entanto, a educação contínua à beira do leito resulta em um melhor desempenho [40]. Por outro lado, nos estudos de reavaliação, o CAM-ICU foi medido apenas uma vez e comparado com uma triagem especializada, enquanto, neste estudo multinacional, o diagnóstico de delirium foi baseado em todas as triagens consecutivas do CAM-ICU durante a conclusão de um paciente Permanência na UTI, aumentando sua sensibilidade. Finalmente, foram definidos valores de limite para uma boa qualidade de dados em relação à conformidade CAM-ICU e até mesmo medições de confiabilidade entre avaliadores. Embora nem todos os centros tenham atingido esses limites, ficou demonstrado que isso não afetou significativamente os resultados. Essas questões aumentam a generalização dos resultados, porque a menor conformidade com a triagem CAM-ICU pode simplesmente refletir a prática clínica da vida real.

**Conclusão**

O valor discriminativo do modelo PRE-DELIRIC para prever delirium em pacientes de UTI foi confirmado e o valor preditivo do modelo melhorou após recalibração neste estudo multinacional. No entanto, após a recalibração, o modelo precisa ser validado prospectivamente para dar suporte ao seu uso na prática clínica. Além disso, é necessário cautela no uso do modelo em populações de pacientes com alta probabilidade de delirium.