

Edison Moraes Rodrigues-Filho^{1,2}, Anderson Garcez³

Escore APACHE IV no pós-operatório de transplante renal

APACHE IV score in postoperative kidney transplantation

1. Unidade de Terapia Intensiva de Transplantes, Hospital Dom Vicente Scherer, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Rede Integrada de Pesquisa Institucional em Medicina Intensiva, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos - São Leopoldo (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a calibração e a discriminação do APACHE IV no período pós-operatório de transplante renal.

Métodos: Estudo clínico de coorte, que incluiu 986 pacientes adultos hospitalizados durante o período pós-operatório imediato de transplante renal em um único centro na Região Sul do Brasil.

Resultados: Os pacientes de transplante renal que evoluíram para óbito no hospital tiveram APACHE IV significativamente mais elevado e maior mortalidade predita. O APACHE IV demonstrou calibração adequada (teste de Hosmer-Lemeshow: 11,24; $p = 0,188$)

e boa discriminação, segundo a curva Característica de Operação do Receptor, que foi de 0,738 (IC95% 0,643 - 0,833; $p < 0,001$), embora tenha superestimado a taxa de mortalidade padronizada, que foi de 0,73 (IC95%: 0,24 - 1,42; $p = 0,664$).

Conclusões: O APACHE IV demonstrou desempenho adequado para prever o desfecho no hospital no período pós-operatório de pacientes submetidos à transplante renal.

Descritores: Transplante de rim; APACHE; Estudos de validação; Prognóstico

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de outubro de 2017

Aceito em 5 de fevereiro de 2018

Autor correspondente:

Edison Moraes Rodrigues Filho
Unidade de Terapia Intensiva de Transplantes
Hospital Dom Vicente Scherer
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Av. Independência, 155 - Centro
CEP: 90020-090 - Porto Alegre (RS)
E-mail: vitangel@terra.com.br

Editor responsável: Márcio Soares

DOI: 10.5935/0103-507X.20180032

INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada para pacientes com nefropatias terminais.⁽¹⁾ Embora sua recuperação possa ocorrer em uma unidade de terapia intensiva (UTI), este subgrupo de pacientes tem mortalidade hospitalar extremamente baixa.⁽²⁾ O sistema *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) é muito utilizado para prever a ocorrência de óbito hospitalar e estabelecer termos de comparação entre UTIs. Este sistema é frequentemente atualizado considerando-se dados predominantemente norte-americanos.^(3,4)

Poucos estudos avaliaram o desempenho do APACHE no período pós-operatório do transplante renal. Sawyer et al. avaliaram o desempenho do APACHE II como preditor de mortalidade em uma coorte de 112 pacientes submetidos à transplante renal, cuja mortalidade foi de 0%. Nesse estudo, o APACHE II não foi um discriminador adequado, pois superestimou de forma consistente a mortalidade.⁽²⁾ Oliveira et al., em coorte retrospectiva de 271 pacientes transplantados renais com mortalidade inferior a 3%, confirmaram o baixo desempenho do APACHE II para tal finalidade.⁽⁵⁾ Para a validação original do recente escore APACHE IV, incluíram-se 224 pacientes submetidos a transplante renal.⁽⁶⁾



Nosso estudo objetivou avaliar o APACHE IV como preditor de mortalidade no período pós-operatório de transplante renal no sul do Brasil. A hipótese prévia era a de que o sistema poderia ter discriminação e calibração adequadas para predição do desfecho hospitalar no período pós-operatório de transplantes renais.

MÉTODOS

Este foi um estudo clínico prospectivo unicêntrico de coorte, conduzido em uma UTI com 11 leitos do Hospital Dom Vicente Scherer, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, localizada na Região Sul do Brasil. Os dados dos pacientes foram inseridos localmente, com utilização de um programa de computador (Sistema Epimed Monitor, Epimed Solutions, Rio de Janeiro, RJ, Brasil).⁽⁷⁾ Um único investigador coletou os dados para avaliação do escore. Não ocorreu falta de dados para o cálculo do escore para qualquer dos pacientes incluídos no estudo. Não ocorreram perdas do seguimento. O APACHE IV inclui idade, condições crônicas de saúde e dados fisiológicos das primeiras 24 horas após admissão à UTI.⁽⁶⁾

Incluíram-se todos os pacientes admitidos na UTI entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2016, em período pós-operatório imediato de transplante de órgão, com doador falecido ou doador vivo, e idade maior ou igual a 18 anos. Excluíram-se pacientes de transplante conjugado renal com pâncreas ou com fígado.

Apenas a primeira admissão à UTI para cada paciente foi utilizada para predição da mortalidade hospitalar dentro de um mesmo período de hospitalização. O escore APACHE IV foi calculado nas primeiras 24 horas após admissão à UTI. Calculou-se também a probabilidade ajustada para óbito hospitalar, segundo a categoria diagnóstica do APACHE IV.⁽⁶⁾

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Plataforma Brasil, número CAAE 19687113.8.2002.5335). Dispensou-se a necessidade de obter um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em razão de não se prever a revelação de dados individuais.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com utilização do programa Stata, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Utilizou-se estatística descritiva, para descrever os dados, com cálculo da média, do desvio padrão, da mediana e da variação interquartis, segundo a distribuição das variáveis. Utilizou-se o teste *t* de Student, para avaliar a diferença entre as médias, e o teste

de Mann-Whitney, para avaliar a diferença de distribuição entre as medianas, segundo a normalidade da distribuição das variáveis avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar a discriminação e a capacidade de classificar sobreviventes e não sobreviventes, isto é, alta e óbito no hospital, procedeu-se à construção de uma curva Característica de Operação do Receptor (COR) e à avaliação da área sob a curva (ASC), assim como seu intervalo de confiança de 95% (IC95%), segundo o APACHE IV. Considerou-se a discriminação excelente, muito boa, boa, moderada ou ruim para valores de ASCOR de 0,9 - 0,99; 0,8 - 0,89; 0,7 - 0,79; 0,6 - 0,69 e < 0,6, respectivamente. A qualidade das predições foi avaliada pelo teste de *goodness of fit* de Hosmer-Lemeshow, avaliando o grau de calibração (grau de concordância entre a probabilidade de óbito predita e o os óbitos observados) ao longo de todos os estratos de probabilidades de óbito. Nesta análise, Hosmer-Lemeshow próximo ao grau de liberdade igual ao número de categorias menos 2 e um nível de significância superior a 5% ($p > 0,05$) indicaram boa calibração do modelo. Construiu-se uma curva de calibração pela inserção das taxas previstas de mortalidade (eixo x) contra as taxas de mortalidade observadas (eixo y), incluindo observações agrupadas por decis de escala de predição.

A taxa de mortalidade padronizada (TMP), com seu respectivo IC95%, foi calculada pela divisão da taxa de mortalidade observada pela taxa de mortalidade predita. Taxa de mortalidade padronizada igual a 1,0 indicava que o número de óbitos observados foi equivalente ao número previsto de óbitos; TMP acima de 1,0 indicou a ocorrência de um número de óbitos maior que o predito.

RESULTADOS

Incluiu-se um total de 986 pacientes, com mortalidade hospitalar de 1,9%. Durante o período do estudo, foram realizadas 1.211 cirurgias de transplante renal isolado em adultos. Deixou-se de registrar os dados de 225 pacientes pelo fato de o pós-operatório deles ter sido realizado na sala de recuperação (213) ou em outra UTI do complexo hospitalar (12). A principal razão para o pós-operatório na sala de recuperação ou em outra UTI do complexo hospitalar foi a indisponibilidade de leitos na UTI do hospital estudado.

A taxa de dados perdidos foi reduzida. Todos os dados clínicos estavam disponíveis. Com relação aos dados laboratoriais, a análise de gasometria arterial de 272 (27,6%) pacientes não estava disponível, bem como a albumina sérica de 341 (34,6%) deles. A tabela 1 apresenta as características da população do estudo.

Tabela 1 - Características dos 986 pacientes submetidos ao transplante renal entre 2012 e 2016

Características	N (%)
Sexo	
Masculino	600 (60,9)
Feminino	386 (39,1)
Doador	
Falecido	885 (89,76)
Vivo	101 (10,24)
Comorbidades	
Hipertensão arterial	691 (70,08)
Diabetes	220 (22,31)
Infarto do miocárdio prévio	94 (9,53)
Uso de imunossupressão ou esteroides	90 (9,13)
AVC prévio	48 (4,87)
Insuficiência cardíaca congestiva (segundo a NYHA)	23 (2,33)

AVC - acidente vascular cerebral; NYHA - *New York Heart Association*.

Houve apenas um caso de readmissão. Além disto, 43,6% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, 1,25% deles necessitaram de vasopressores e 61,7% dos pacientes precisaram de terapia de substituição renal durante a permanência na UTI.

A tabela 2 apresenta os valores de tendência central e dispersão para idade, tempo de permanência no hospital e escore predito de mortalidade para os desfechos alta hospitalar e óbito, obtidos nesta população de pacientes de transplante renal. Os pacientes que evoluíram para óbito eram mais idosos e tinham APACHE IV e mortalidade predita significativamente mais elevados.

A figura 1 apresenta a análise de sensibilidade e especificidade para o APACHE IV, representadas pela ASCOR em pacientes submetidos ao transplante de rim com desfecho hospitalar de óbito. A discriminação do modelo APACHE IV mostrou bom desempenho para prever a mortalidade no hospital em pacientes de transplante renal, com uma ASCOR de 0,738 (IC95% 0,643 - 0,833) e

valor de $p < 0,001$. Em termos de calibração, o APACHE IV demonstrou desempenho adequado para mortalidade no hospital (Hosmer-Lemeshow: 11,24; $p = 0,188$). A TMP superestimou a mortalidade observada no hospital (TMP = 0,73; IC95% 0,24 - 1,42, $p = 0,664$) (Figura 2).

DISCUSSÃO

Até onde é de nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo de validação externa do APACHE IV no pós-operatório de transplante renal. No Brasil, nos últimos 8 anos, os transplantes renais demonstraram tendência ao crescimento, especialmente por conta do aumento do número de transplantes com doadores falecidos.⁽⁸⁾ O Registro Brasileiro de Transplantes, organizado pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), contabilizou 5.492 transplantes renais realizados no Brasil durante o ano de 2016.⁽⁸⁾ A existência de protocolos para cuidados pós-operatórios e comorbidades cardiovasculares nesses pacientes tem sido uma justificativa para que a recuperação pós-operatória desses pacientes seja realizada na terapia intensiva. A variação dos cuidados clínicos nas unidades de terapia intensiva, o elevado custo dos cuidados, o risco de óbito em pacientes críticos e a possibilidade de comparar o desempenho de diferentes unidades têm levado ao desenvolvimento e ao refinamento de sistemas prognósticos específicos para a UTI.⁽⁹⁾

O APACHE IV, versão mais recente do sistema APACHE, tem sido pouco estudado em nosso país. Nassar et al. compararam o desempenho do APACHE IV, do *Mortality Propability Model* (MPM) (0)-III e do *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3) em população mista de 5.780 pacientes graves.⁽¹⁰⁾ Os três sistemas apresentaram discriminação muito boa, porém todos os modelos tiveram calibração ruim e superestimaram a mortalidade hospitalar. Nassar et al. publicaram ainda outro estudo, de validação externa, especificamente em pacientes graves com coronariopatia aguda.⁽¹¹⁾

Tabela 2 - Tendência central e dispersão dos valores para idade, tempo de permanência no hospital e predição para os desfechos de alta hospitalar e morte no hospital obtidos em pacientes submetidos ao transplante renal

	Amostra total	Desfecho no hospital		Valor de p
		Alta	Óbito	
Transplante renal (N)	986	967	19	
Idade (anos)	48, ± 14,2	48,4 ± 14,2	58,0 ± 10,9	0,003
Permanência no hospital (dias)	23 (16 - 33)	23 (16 - 33)	24 (5 - 44)	0,835
Permanência na UTI (dias)	2 (2 - 4)	2 (2 - 4)	3 (1 - 4)	0,683
APACHE IV (escore)	55,0 ± 12,8	54,8 ± 12,6	66,7 ± 14,4	< 0,001
Mortalidade predita (%)	2,1 (1,4 - 3,2)	2,1 (1,4 - 3,2)	4,7 (2,7 - 5,6)	< 0,001

UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos em média e desvio-padrão.

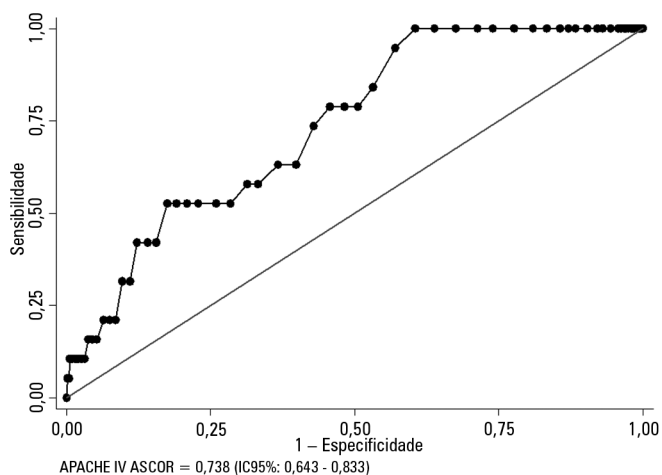


Figura 1 - Análise da sensibilidade e da especificidade para o APACHE IV representada pela área sob a curva Característica de Operação do Receptor em pacientes submetidos ao transplante renal, tendo o óbito como desfecho no hospital. ASCOR - área sob a curva Característica de Operação do Receptor; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

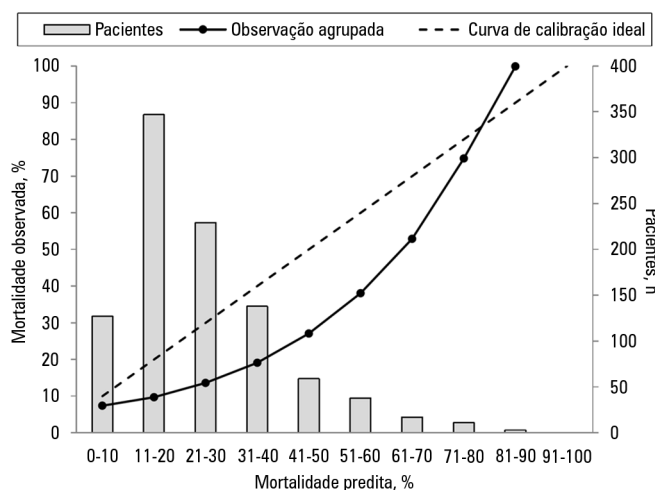


Figura 2 - Curva de calibração da mortalidade predita versus observada na validação do APACHE IV para mortalidade hospitalar no período pós-operatório de pacientes receptores de transplante renal. Os grupos na escala de predição são compostos por decis, e as colunas representam o número de pacientes em cada estrato (10% de probabilidade).

Os pacientes de transplante renal que evoluíram para óbito hospitalar eram significativamente mais velhos e tinham valor significativamente mais elevado no APACHE IV. A mortalidade predita também foi significativamente mais elevada naqueles que evoluíram para óbito hospitalar. O escore APACHE IV demonstrou boa discriminação e calibração adequada. Além disso, a TMP superestimou a mortalidade hospitalar observada, embora a mortalidade, em nossa população, tenha sido mais elevada que a descrita na literatura.⁽²⁾ Confirmando hipótese prévia, o

APACHE IV apresentou desempenho adequado para prever o desfecho hospitalar no período pós-operatório de transplantes renais.

Nossos resultados referentes à discriminação e à calibração com o APACHE IV divergem dos encontrados com outros escores, embora a TMP tenha superestimado a mortalidade hospitalar observada de forma semelhante a de outros escores. O APACHE II superestimou a mortalidade observada no período pós-operatório de pacientes de transplante renal, porém os autores não descreveram detalhes dos procedimentos de discriminação e calibração.⁽²⁾ APACHE II e SAPS III também superestimaram a mortalidade pós-operatória de pacientes de transplante renal com discriminação moderada e calibração inadequada.⁽⁵⁾

Nossos resultados são relativamente inesperados. Os modelos prognósticos gerais normalmente não têm bom desempenho em subgrupos específicos de pacientes, pois estes podem estar subrepresentados na coorte inicialmente desenvolvida. Para alguns diagnósticos específicos, um modelo prognóstico igualmente específico poderia ser uma alternativa atraente.⁽¹¹⁾ A utilização de escores que integram informações do doador e do receptor é uma tendência na avaliação de transplantes de órgãos sólidos.⁽¹²⁾

Em nosso estudo, apesar da boa discriminação e da calibração adequada, a TMP superestimou a mortalidade pelo APACHE IV. A TMP, por sua simplicidade, tem sido utilizada para fins de comparação tanto em termos de desempenho de uma mesma unidade ao longo do tempo, quanto para comparar o desempenho de diferentes unidades.⁽¹³⁾ Junto com a taxa padronizada de utilização de recursos, ela faz parte da matriz de eficiência, que permite a comparação de diferentes unidades, classificando-as em diferentes quadrantes de desempenho.⁽¹⁴⁾ Entretanto, a TMP deve ser interpretada com cautela, especialmente em unidades com diagnósticos específicos, como a do presente estudo, especializada em cuidados críticos de pacientes receptores de transplantes de órgãos e tecidos. Assim, a superestimação ou a subestimação da mortalidade detectadas pela TMP refletem o fato de que esta medida é global e que não considera separadamente a mortalidade dos diferentes estratos de gravidade. Na verdade, em nosso estudo, a superestimação da mortalidade pela avaliação da TMP pareceu ocorrer nos decis de menor risco - especialmente o primeiro, segundo e quarto decis de gravidade -, nos quais não se observaram óbitos entre nossos pacientes transplantados. A superestimação do estrato com baixa mortalidade é provavelmente devida à pontuação do escore em algumas variáveis, que refletem o elevado grau de disfunção primária do enxerto nos receptores de órgão de doador falecido em nosso país⁽¹⁵⁾ - mais especificamente:

dosagens séricas de creatinina, ureia, bicarbonato, potássio e sódio, além da diurese em 24 horas. No período de 2016, por exemplo, no qual tivemos em nossa amostra apenas transplantados que receberam órgãos de doadores falecidos, a necessidade de hemodiálise nas primeiras 24 horas após o transplante atingiu 73,9% dos pacientes.

O aspecto mais forte de nosso estudo foi a grande amostra de pacientes avaliados. Outro aspecto importante foi a possibilidade de prever o desfecho com um escore que pode ser incorporado à rotina da UTI, sem a necessidade de dados do doador e informações do período operatório. No entanto, nosso estudo tem diversos pontos fracos: é unicêntrico e utilizou uma base de dados administrativa. A ocorrência de dados faltantes foi baixa, porém a ausência de dados da análise de gasometria arterial pode ter subestimado a mortalidade predita, pois alguns pacientes no pós-operatório de transplante renal têm acidose metabólica como consequência da inadequada diálise pré-operatória. Os dados faltantes podem reduzir a TMP e influenciar na calibração, porém em um sentido inverso do previamente relatado para o SAPS 3.⁽¹⁶⁾ Estes

pontos fracos limitam a validade externa de nossos achados. Outro ponto fraco de nosso estudo foi a avaliação de uma população com baixa mortalidade hospitalar, o que pode limitar os achados obtidos com o escore APACHE IV. Neste grupo de pacientes, outros desfechos, como uma demora na função do enxerto, definida pela necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante, poderiam ser clinicamente mais úteis.

CONCLUSÕES

O APACHE IV pode ser usado para prever a mortalidade hospitalar no período pós-operatório de pacientes receptores de transplante renal. No entanto, ele pode ser limitado no nosso meio para estabelecer comparações entre diferentes unidades, em face da superestimação da mortalidade em pacientes com risco mais baixo.

Contribuição dos autores

EM Rodrigues Filho colheu os dados e redigiu o artigo; A Garcez analisou os dados e redigiu o artigo.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the calibration and discrimination of APACHE IV in the postoperative period after kidney transplantation.

Methods: This clinical cohort study included 986 hospitalized adult patients in the immediate postoperative period after kidney transplantation, in a single center in southern Brazil.

Results: Kidney transplant patients who died in hospital had significantly higher APACHE IV values and higher

predicted mortality. The APACHE IV score showed adequate calibration (H-L 11.24 $p = 0.188$) and a good discrimination ROC curve of 0.738 (95%CI 0.643 - 0.833, $p < 0.001$), although SMR overestimated mortality (SMR = 0.73; 95%CI: 0.24 - 1.42, $p = 0.664$).

Conclusions: The APACHE IV score showed adequate performance for predicting hospital outcomes in the postoperative period for kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney transplantation; APACHE IV; Validation studies; Prognosis

REFERÊNCIAS

1. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311.
2. Sawyer RG, Durbin CG, Rosenlof LK, Pruett TL. Comparison of APACHE II scoring in liver and kidney transplant recipients versus trauma and general surgical patients in a single intensive-care unit. *Clin Transplant.* 1995;9(5):401-5.
3. Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(5):557-65.
4. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 2: maximizing value from outcome prediction scoring systems. *Chest.* 2012;141(2):518-27.
5. Oliveira VM, Brauner JS, Rodrigues Filho E, Susin RG, Draghetti V, Bolzan ST, et al. Is SAPS 3 better than APACHE II at predicting mortality in critically ill transplant patients? *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(2):153-8.
6. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1297-310.
7. Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JI, Ranzani OT. The Epimed Monitor ICU Database®: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):418-26.

8. Registro Brasileiro de Transplantes 2016 - Janeiro/Setembro [Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; sd. [citado 2017 Set 18]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=476&c=1092&s=>
9. Keegan MT, Soares M. What every intensivists should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28(3):264-9.
10. Nassar AP Jr, Mocelin AO, Nunes AL, Giannini FP, Brauer L, Andrade FM, et al. Caution when using prognostic models: a prospective comparison of 3 recent prognostic models. *J Crit Care*. 2012;27(4):423.e1-7.
11. Nassar Junior AP, Mocelin AO, Andrade FM, Brauer L, Giannini FP, Nunes AL, et al. SAPS 3, APACHE IV or GRACE: which score to choose for acute coronary syndrome patients in intensive care units? *Sao Paulo Med J*. 2013;131(3):173-8.
12. Arnau A, Rodrigo E, Miñambres E, Ruiz JC, Ballesteros MA, Piñera C, et al. Prediction of kidney transplant outcome by donor quality scoring systems: expanded criteria donor and deceased donor score. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2555-7.
13. Flaatten H. The present use of quality indicators in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(9):1078-83.
14. Higgins TL. Quantifying risk and benchmarking performance in the adult intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2007;22(3):141-56.
15. Helfer MS, Vicari AR, Spaldaro F, Gonçalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1727-9.
16. Engerström L, Nolin T, Mårdh C, Sjöberg F, Karlström G, Fredrikson M, et al. Impact of Missing Physiologic Data on Performance of the Simplified Acute Physiology Score 3 Risk-Prediction Model. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2006-13.