



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Validação do escore APACHE IV no transplante hepático pós-operatório no sul do Brasil: estudo de coorte



Edison Moraes Rodrigues Filho ^{a,*}, Anderson Garcez ^b e Wagner Luis Nedel ^c

^a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital Dom Vicente Scherer, Unidade de Terapia Intensiva de Transplantes, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, RS, Brasil

^c Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 28 de abril de 2018; aceito em 18 de novembro de 2018

Disponível na Internet em 7 de maio de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Transplante hepático;
APACHE IV;
Validação

Resumo

Introdução: O transplante de fígado é a única modalidade terapêutica curativa disponível para indivíduos com doença hepática terminal. Não há método confiável de prever o resultado pós-operatório imediato desses pacientes. A Avaliação da Gravidade da Doença Crônica e Aguda com bases Fisiológicas (APACHE) é um modelo amplamente usado para prever a sobrevivência hospitalar e fazer a avaliação comparativa de pacientes criticamente enfermos. Este estudo avaliou a calibração e discriminação do APACHE IV no pós-operatório de transplante hepático eletivo no sul do Brasil.

Métodos: Estudo clínico prospectivo de coorte em centro único que incluiu 371 pacientes adultos no pós-operatório imediato de transplante hepático eletivo de 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016.

Resultados: Neste estudo, pacientes com transplante hepático que evoluíram para óbito hospitalar obtiveram escore APACHE IV significativamente maior ($82,7 \pm 5,1$ vs. $51,0 \pm 15,8$; $p < 0,001$) e mortalidade prevista mais alta (6,5% [4,4%–20,2%] vs 2,3% [1,4%–3,5%], $p < 0,001$). O escore APACHE IV mostrou uma calibração adequada (Hosmer-Lemeshow – H-L = 11,37; $p = 0,181$) e boa discriminação (Receiver Operator Curve – ROC de 0,797; intervalo de confiança de 95% – IC 95% 0,713–0,881; $p < 0,0001$), embora a taxa de mortalidade padronizada (Standardized Mortality Ratio – SMR = 2,63), (IC 95% 1,66–4,27; $p < 0,001$) subestime a mortalidade.

Conclusões: Em resumo, o escore APACHE IV mostrou um desempenho aceitável para prever um desfecho hospitalar no período pós-operatório de receptores eletivos de transplante hepático.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: edisonmoraesrodrigues@gmail.com (E.M. Rodrigues Filho).

KEYWORDS

Liver transplantation;
APACHE IV;
Validation

Validation of APACHE IV score in postoperative liver transplantation in southern Brazil: a cohort study**Abstract**

Background: Liver transplantation is the only curative therapeutic modality available for individuals at end-stage liver disease. There is no reliable method of predicting the early postoperative outcome of these patients. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) is a widely used model for predicting hospital survival and benchmarking in critically ill patients. This study evaluated the calibration and discrimination of APACHE IV in the postoperative period of elective liver transplantation in the southern Brazil.

Methods: This was a clinical prospective and unicentric cohort study that included 371 adult patients in the immediate postoperative period of elective liver transplantation from January 1, 2012 to December 31, 2016.

Results: In this study, liver transplant patients who evolved to hospital death had a significantly higher APACHE IV score (82.7 ± 5.1 vs. 51.0 ± 15.8 ; $p < 0.001$) and higher predicted mortality (6.5% [4.4–20.2%] vs. 2.3% [1.4–3.5%]; $p < 0.001$). The APACHE IV score showed an adequate calibration (Hosmer-Lemeshow – H-L = 11.37; $p = 0.181$) and good discrimination (Receiver Operator Curve – ROC of 0.797; Confidence Interval 95% – 95% CI 0.713–0.881; $p < 0.0001$), although Standardized Mortality Ratio (SMR = 2.63), (95% CI 1.66–4.27; $p < 0.001$) underestimate mortality.

Conclusions: In summary, the APACHE IV score showed an acceptable performance for predicting a hospital outcome in the postoperative period of elective liver transplant recipients.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O transplante de fígado é a única modalidade terapêutica curativa disponível para indivíduos com doença hepática terminal.¹ A mortalidade hospitalar no período pós-operatório pode chegar a 10% dos pacientes transplantados.² Não existe um método confiável para prever o desfecho inicial desses pacientes.³ O escore de avaliação da gravidade da doença crônica e aguda com bases fisiológicas (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* – APACHE) é uma ferramenta de previsão amplamente usada em cuidados intensivos periodicamente atualizada a partir de um banco de dados predominantemente americano.⁴ Poucos estudos avaliaram o desempenho de versões mais recentes do APACHE no período pós-operatório de receptores de transplante hepático. Keegan et al. (2009) avaliaram o desempenho do APACHE III como preditivo de mortalidade em uma coorte de 918 pacientes submetidos a transplante de fígado entre 1996 e 2008, com uma taxa de mortalidade observada de 10,6%. Nesse estudo, o APACHE III não foi um discriminador adequado, com uma curva ROC de 0,65 para mortalidade intra-hospitalar.⁵ Hu et al. (2013) compararam o desempenho do modelo para doença hepática terminal (*End-stage Liver Disease* – MELD) com o APACHE IV para esse fim em uma coorte retrospectiva de 195 receptores de transplante de fígado, com uma taxa de mortalidade observada de 13,8%. Nesse estudo, o APACHE IV obteve um desempenho melhor que o do MELD, com uma curva ROC de 0,937 vs. 0,694.⁶

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a calibração e a discriminação do APACHE IV no pós-operatório de transplante hepático eletivo no Sul do Brasil. Nossa hipótese

anterior era que o APACHE IV poderia apresentar discriminação e calibração adequadas para a previsão do desfecho hospitalar no pós-operatório de transplantes hepáticos.

Materiais e métodos**Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo clínico de coorte, prospectivo e unicêntrico feito na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com 11 leitos de um hospital terciário no Sul do Brasil (Hospital Dom Vicente Scherer, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre). Todos os pacientes que receberam órgãos de doadores falecidos foram inscritos no pós-operatório imediato em uma unidade de transplante no Hospital Dom Vicente Scherer. Os dados dos pacientes foram inseridos no local com um programa de computador (Sistema Epimed Monitor, Epimed Solutions, Rio de Janeiro, Brasil). Um único pesquisador coletou os dados para o cálculo do escore. Não houve dados faltantes para o cálculo do escore em qualquer dos pacientes incluídos no estudo. Não houve perdas no acompanhamento. O escore APACHE IV é composto pela idade, condições crônicas de saúde e dados fisiológicos do paciente, coletados nas primeiras 24 horas (h) de internação na UTI.

Pacientes

Todos os pacientes internados com ≥ 18 anos foram incluídos no período pós-operatório imediato, no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016. Apenas a primeira

Tabela 1 Tendência central e dispersão dos valores para idade, tempo de permanência hospitalar, previsão para os desfechos de alta hospitalar, morte no hospital obtidos em pacientes transplantados de fígado

	Desfecho hospitalar			p
	Amostra total	Alta	Morte	
Transplantados de fígado (n)	371	326	45	
Idade em anos (média ± DP)	57,1 ± 9,4	56,9 ± 9,3	58,3 ± 9,9	0,366
Permanência hospitalar em dias (mediana e IQR)	23 (18–31)	23 (19–31)	12 (4–30)	< 0,001
Permanência em UTI (dias)	5 (3–7)	5 (4–7)	3 (2–5)	< 0,001
Escore APACHE IV (média ± DP)	54,9 ± 21,5	51,0 ± 15,8	82,7 ± 5,1	< 0,001
Mortalidade prevista (%)	2,4 (1,5–4,2)	2,3 (1,4–3,5)	6,5 (4,4–20,2)	< 0,001

APACHE IV, escore de Avaliação da Gravidade da Doença Crônica e Aguda com Bases Fisiológicas; DP, Desvio-Padrão; IQR, Intervalo Interquartil; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

internação na UTI foi considerada para cada paciente. Os pacientes com transplante de doador vivo foram excluídos. Também foram excluídos os transplantes feitos em caráter de urgência devido à insuficiência hepática aguda. Os dados dos pacientes resultantes do atendimento recebido e registrados no prontuário foram coletados prospectivamente até a alta hospitalar.

Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Plataforma Brasil CAAE nº 19687113.8.2002.5335). A necessidade de assinatura em termo de consentimento informado foi dispensada, já que nenhuma intervenção foi necessária e não havia intenção de divulgar algum dado pessoal.

Avaliações

Somente a primeira admissão na UTI para cada paciente foi usada para prever a mortalidade hospitalar dentro da mesma hospitalização. O escore APACHE IV foi calculado nas primeiras 24 h após a admissão na UTI. A probabilidade ajustada de morte hospitalar, de acordo com a categoria diagnóstica do APACHE IV, também foi calculada.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita com o programa Stata versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). A estatística descritiva foi usada para descrever os dados, com cálculo de média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição das variáveis. O teste *t* de Student foi usado para avaliar a diferença entre as médias e o teste de Mann-Whitney para avaliar a diferença de distribuição entre as medianas, de acordo com a normalidade da distribuição das variáveis, avaliada pelo teste de Komolgorov-Smirnov. Para avaliar a discriminação e a capacidade de classificar os sobreviventes e não sobreviventes no hospital, uma curva ROC foi traçada e calculada a respectiva área sob a curva característica do operador receptor (*Area Under Receiver Operator*

Characteristic – Auroc) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%), de acordo com o escore APACHE IV. A discriminação foi considerada excelente, muito boa, boa, moderada e ruim, com valores de Auroc de: 0,9–0,99; 0,8–0,89; 0,7–0,79; 0,6–0,69 e <0,6, respectivamente. A qualidade das previsões foi avaliada com o teste de bom ajuste de Hosmer-Lemeshow (H-L), que avaliou o grau de calibração (grau de concordância entre a probabilidade de morte prevista e observada) em todos os estratos de probabilidades de morte. Nessa análise, um H-L próximo ao grau de liberdade, igual ao número de categorias menos 2 e um nível de significância superior a 5% ($p > 0,05$) indica uma boa calibração para o modelo. Uma curva de calibração foi construída para traçar uma relação linear entre os resultados observados e os previstos. A razão de mortalidade padronizada (*Standardized Mortality Ratio* – SMR) com seus respectivos IC 95% foi calculada, dividiu-se a taxa de mortalidade observada pela taxa de mortalidade prevista. Uma SMR igual a 1,0 indicou que o número de mortes observadas era igual ao número esperado de mortes; uma SMR > 1,0 indicou a ocorrência de um número de mortes maior do que o esperado.

Resultados

Foram incluídos 371 pacientes consecutivos com mortalidade hospitalar de 12,1%. A [tabela 1](#) mostra as medidas de tendência central e dispersão por idade, os tempos de internação e as taxas previstas de mortalidade hospitalar para essa população de receptores de transplante de fígado. Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram escore APACHE IV maior (82,7 ± 5,1 vs. 51,0 ± 15,8; $p < 0,001$), taxa maior de mortalidade prevista (6,5% [4,4%–20,2%] vs. 2,3% [1,4–3,5%]; $p < 0,001$), bem como menor tempo médio de permanência na UTI (3 dias [QR 2–5] vs. 5 dias [IQR 4–7]; $p < 0,001$) e tempo médio de internação (12 dias [IQR 4–30] vs. 23 dias [IQR 19–31]; $p < 0,001$). A [figura 1](#) mostra a análise de sensibilidade e especificidade para o APACHE IV, representada pela Auroc em pacientes submetidos a transplante de fígado com óbito hospitalar como desfecho. A discriminação do modelo APACHE IV mostra uma boa acurácia para prever a mortalidade intra-hospitalar no transplante de fígado com uma curva ROC de 0,797 (IC 95% 0,713–0,881) $p < 0,0001$ ([fig. 1](#)). Na calibração, o

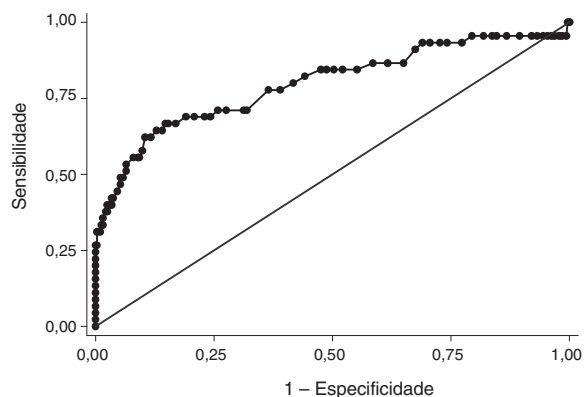


Figura 1 Análise da sensibilidade e especificidade do APACHE IV representado pela curva ROC (AUROC) em pacientes submetidos a transplante de fígado (desfecho: óbito hospitalar). IC 95%: intervalo de confiança de 95%; APACHE IV: escore de avaliação da gravidade da doença crônica e aguda com bases fisiológicas; Auroc: área sob a curva característica do operador receptor.

modelo APACHE IV mostra um desempenho adequado para a mortalidade hospitalar (H-L = 11,37; $p=0,181$) (tabela 2). A SMR mostrou que o APACHE IV subestimou a mortalidade intra-hospitalar observada (SMR = 2,63; IC 95% 1,66–4,27; $p < 0,001$) (fig. 2).

Discussão

Segundo nossas pesquisas, este é o primeiro estudo a avaliar o desempenho do escore APACHE IV no pós-operatório eletivo de transplante hepático no Brasil. Neste estudo, os pacientes submetidos a transplante hepático que evoluíram para óbito hospitalar apresentaram um escore APACHE IV significativamente maior e taxa de mortalidade prevista mais alta. O desempenho do APACHE IV foi adequado para prever o desfecho hospitalar no pós-operatório de transplante de fígado e confirmou nossa hipótese anterior.

A validação externa de escores prognósticos pode ser problemática em uma população admitida em UTI devido ao diagnóstico específico.⁷ Em pacientes transplantados, o sistema de classificação da fisiologia aguda (*Simplified Acute Physiology Score III* – SAPS) foi estatística e significativamente calibrado, apresentou apenas discriminação

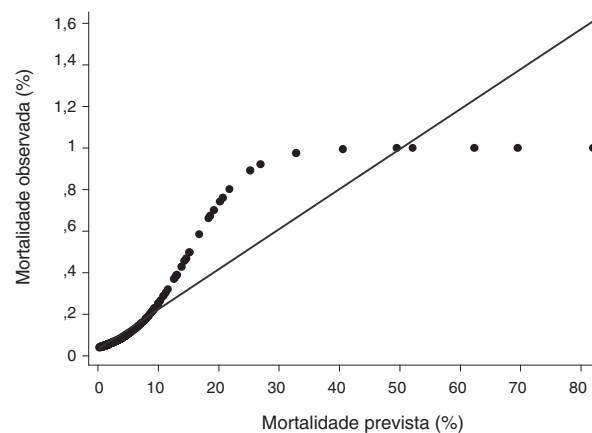


Figura 2 Gráfico de calibração da mortalidade prevista versus mortalidade observada na validação do escore APACHE IV para mortalidade hospitalar no pós-operatório de transplante hepático (a linha diagonal sólida representa a calibração ideal).

moderada e subestimou a mortalidade hospitalar.⁸ Esses achados não são inesperados. Normalmente, os modelos prognósticos em geral não apresentam bom desempenho em subgrupos específicos de pacientes, pois podem estar subrepresentados na coorte desenvolvida.⁹ Para alguns diagnósticos específicos, um modelo prognóstico específico pode ser uma opção atraente.⁷

Nossos resultados estão de acordo com os descritos por Hu et al.⁶ em um estudo no qual o APACHE IV apresentou excelente calibração e discriminação para prever o resultado intra-hospitalar em pacientes no pós-operatório de transplante hepático. O bom desempenho do escore APACHE IV pode ser devido ao peso das mudanças fisiológicas na mortalidade estimada. Evidentemente, as alterações fisiológicas contribuem com 65,6% do somatório para prever morte hospitalar, enquanto a contribuição dos demais fatores de risco está distribuída em cinco características.¹⁰ O bom desempenho ocorreu apesar dos aspectos intraoperatórios e dos doadores, bem como de algumas características dos receptores que podem contribuir para o resultado e não são mensuradas pelo escore.^{11–13}

No entanto, para fins referenciais entre diferentes unidades críticas, a SMR é normalmente usada. Em nosso estudo, uma SMR alta demonstrou que havia uma subestimativa da mortalidade prevista.

Tabela 2 Valores da análise de sensibilidade e especificidade para o APACHE IV representados pela curva ROC e área sob a curva característica do operador receptor (Auroc) teste de Hosmer-Lemeshow para analisar o grau de calibração e as características preditivas para classificação correta, de acordo com a alta e morte, no hospital, de pacientes com transplante de fígado

Transplante de fígado	Curva ROC Auroc (IC 95%)	H-L χ^2 (<i>p</i> -valor)	Características preditivas			
			Se (%) (95% CI)	Sp (%) (95% CI)	PC	CC (%)
Desfecho hospitalar	0,797(0,713–0,881)	11,37 (0,181)	33,3(20,0–49,0)	98,7(96,9–99,7)	≥ 97	90,8

Auroc, área sob a curva característica do operador receptor; CC, Classificação Correta; H-L, Teste de Hosmer-Lemeshow; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; PC, Ponto de Corte; Se, Sensibilidade; Sp, Especificidade.

Este é um estudo unicêntrico que usou um banco de dados administrativo, o que limita a validade externa de nossas descobertas. A natureza retrospectiva do estudo não possibilitou que avaliássemos outras variáveis que podem ser importantes no prognóstico desses pacientes.

Conclusão

O escore APACHE IV mostrou um desempenho aceitável para prever um desfecho hospitalar no período pós-operatório de receptores de transplante de fígado. A SMR obtida através do APACHE IV não é confiável como valor referencial no pós-operatório eletivo de transplante de fígado.

Financiamento

Os autores deste estudo usaram recursos próprios e receberam apoio logístico apenas do RIPIMI (Rede Institucional de Pesquisa e Inovação em Medicina Intensiva).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Rede Institucional de Pesquisa e Inovação em Medicina Intensiva (RIPIMI)/Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brasil.

Referências

1. Ahmed A, Keeffe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2007;11:227–47.
2. Arabi Y, Abbasi A, Goraj R, et al. External validation of a modified model of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Apache) II for orthotopic liver transplant patients. *Crit Care.* 2002;6:245–50.
3. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, et al. Modified Charlson Comorbidity Index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1515–20.
4. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores: Apache SAPS and MPM. *Curr Op Crit Care.* 2014;20:557–65.
5. Keegan MT, Gali B, Findlay JY, et al. Apache III outcome prediction in patients admitted to the intensive care unit after liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2009;9:11.
6. Hu Y, Zhang X, Liu Y, et al. Apache IV is superior to MELD scoring system in predicting prognosis in patients after orthotopic liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:809847.
7. Nassar AP Jr, Malbouisson LMS, Moreno R. Evaluation of simplified acute physiology score 3 performance: a systematic review of external validation studies. *Critic Care.* 2014;18:R117.
8. Oliveira VM, Brauner JS, Rodrigues-Filho E, et al. Is SAPS 3 better than Apache II at predicting mortality in critically ill transplant patients? *Clinics.* 2013;68:153–8.
9. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31:1345–55.
10. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Apache) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1297–310.
11. Azevedo LD, Stucchi RS, Ataíde EC, et al. Assessment of causes of early death after twenty years of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:1116–8.
12. Freeman RB. Deceased donor risk factors influencing liver transplant outcome. *Transplant Int.* 2013;26:463–70.
13. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106:32–44.