

# Generalização da aplicação de modelos preditivos de aprendizado de máquina em diferentes populações: um modelo que prevê o uso de terapia de substituição renal em pacientes com COVID-19 em estado grave se aplica a pacientes de unidades de terapia intensiva em geral?

Allan Rodrigo Murrieta França<sup>1</sup>, Julia Nunes Cantarino<sup>2</sup>, Jorge Ibrain Figueira Salluh<sup>3</sup>, Leonardo dos Santos Lourenço Bastos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Industrial, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## AO EDITOR

O uso generalizado do aprendizado de máquina criou a possibilidade de gerar modelos de previsão robustos específicos para cada paciente. No entanto, é necessário ter cuidado ao usá-los em populações heterogêneas de pacientes graves.<sup>(1)</sup> A literatura recente demonstrou grandes avanços no campo da previsão de lesão renal aguda e da necessidade de terapia de substituição renal (TSR).<sup>(2)</sup> Em uma grande coorte multicêntrica, avaliamos o desempenho de um modelo publicado anteriormente,<sup>(3)</sup> que prevê a necessidade de TSR em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) com doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes de UTI geral.

Recentemente, usando uma metodologia orientada por dados em uma coorte multicêntrica de 14.374 pacientes graves com COVID-19, desenvolvemos e validamos um modelo de previsão de aprendizado de máquina para prever o uso de TSR (COVID-19-RRT Model).<sup>(3)</sup> No presente estudo, realizamos uma validação externa do COVID-19-RRT Model em uma coorte de pacientes adultos sem COVID-19 internados em 126 UTIs em 2022 em uma rede hospitalar privada brasileira. Os dados foram adquiridos por meio de uma solução usada para avaliação de qualidade (Epimed Monitor).<sup>(4)</sup> O estudo foi aprovado pelo Comitê de Revisão Institucional após o fornecimento do consentimento informado (Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino [IDOR], CAAE:17079119.7.0000.5249). O desempenho da previsão foi avaliado em termos de calibração (gráficos e pontuação de Brier) e discriminação (área sob a curva ROC [ASC-ROC]). Uma descrição dos materiais e métodos utilizados é apresentada no Material Suplementar (Tabela 1S, 2S e Figura 1S).

Em 2022, 8.735 pacientes de UTI adulto sem COVID-19 precisaram de suporte respiratório precoce. Desses, 770 (8,8%) pacientes foram submetidos à TSR, uma porcentagem menor do que a da coorte de desenvolvimento (12%) (Tabela 1). Os pacientes da coorte de validação externa sem COVID-19 eram mais velhos (idade média de 72 anos *versus* 56 anos), mais frequentemente do sexo feminino (54% *versus* 36%) e mais frequentemente frágeis (43% *versus* 16%) do que os da coorte de desenvolvimento do modelo. A internação média na UTI foi mais curta (6 *versus* 10 dias), e a mortalidade na UTI foi menor em comparação com o grupo de desenvolvimento (18% *versus* 22%). Na coorte não relacionada à COVID-19, a ASC-ROC do modelo foi de 0,82 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,80 - 0,83), maior do que na coorte de validação interna (0,79; IC95% 0,78 - 0,82). O escore de Brier foi comparável entre o conjunto de dados de validação externa e o conjunto de dados de validação de intervalo; no entanto, os gráficos de calibração mostraram superestimação das probabilidades de TSR previstas, especialmente para pacientes de baixo risco (Figura 1).

Apesar da boa discriminação, o COVID-19-RRT Model superestimou a probabilidade de necessidade de TSR, especialmente nos estratos de “baixo risco”.<sup>(5)</sup> Isso pode ser explicado pelas diferenças na gravidade da doença basal entre os pacientes com COVID-19 e os pacientes da UTI geral: aqueles tinham uma gravidade basal mais baixa, mas a proporção de uso de TSR foi maior do que a dos pacientes da UTI geral. Por outro lado, um paciente de UTI geral com baixa gravidade basal da doença raramente precisará de TSR. Portanto, apesar do bom desempenho geral, esse modelo tem uso clínico limitado numa

**Tabela 1 - Características clínicas e desfechos de pacientes graves da unidade de terapia intensiva geral que precisaram de suporte respiratório (nas primeiras 24 horas após a admissão) e que receberam terapia de substituição renal**

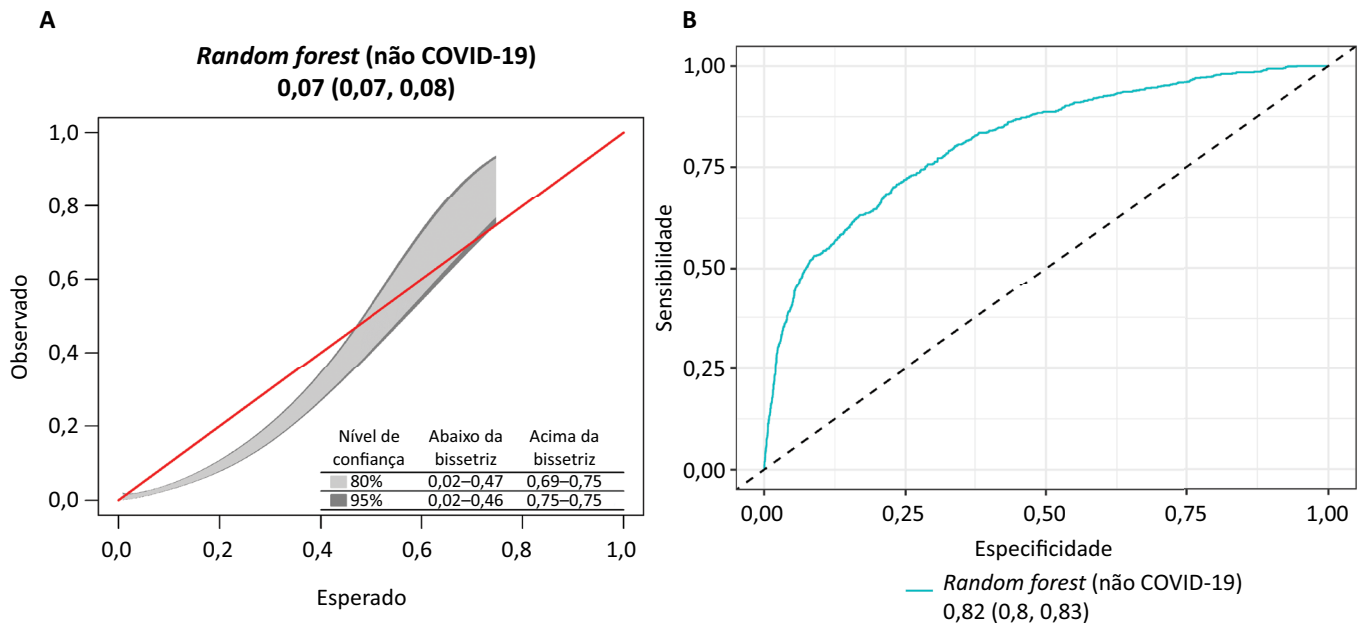
Característica	n	Geral n = 8.735	Não TSR n = 7.965	TSR n = 770
Idade	8.735	72 (56 - 84)	72 (56 - 84)	71 (59 - 82)
Sexo	8.735			
Feminino		4.680 (54)	4.331 (54)	349 (45)
Masculino		4.055 (46)	3.634 (46)	421 (55)
Índice de Comorbidade de Charlson	8.659	1,00 (0,00 - 3,00)	1,00 (0,00 - 3,00)	3,00 (1,00 - 4,00)
Índice de fragilidade modificado	8.735	2,00 (1,00 - 3,00)	2,00 (1,00 - 3,00)	2,00 (1,00 - 4,00)
Nível do índice de fragilidade modificado	8.735			
Frágil		3.491 (40)	3.119 (39)	372 (48)
Não frágil		1.508 (17)	1.435 (18)	73 (9,5)
Pré-frágil		3.736 (43)	3.411 (43)	325 (42)
Origem da admissão	8.735			
Pronto-socorro		5.429 (62)	4.936 (62)	493 (64)
Outra unidade em seu hospital		743 (8,5)	631 (7,9)	112 (15)
Outros		1.714 (20)	1.632 (20)	82 (11)
Transferência de outro hospital		324 (3,7)	283 (3,6)	41 (5,3)
Ala/andar		525 (6,0)	483 (6,1)	42 (5,5)
SAPS-3	8.735	54 (44 - 65)	54 (43 - 64)	65 (55 - 78)
SOFA	6.823	2,0 (1,0 - 5,0)	2,0 (1,0 - 5,0)	7,0 (4,0 - 11,0)
Comorbidades	8.735			
Hipertensão	8.735	5.364 (61)	4.805 (60)	559 (73)
Diabetes	8.735	2.909 (33)	2.584 (32)	325 (42)
Obesidade	8.735	508 (5,8)	468 (5,9)	40 (5,2)
Imunossupressão	8.735	2.011 (23)	1.810 (23)	201 (26)
Doença cardiovascular	8.735	2.998 (34)	2.661 (33)	337 (44)
DPOC ou asma	8.735	1.510 (17)	1.385 (17)	125 (16)
Malignidade	8.735	1.741 (20)	1.563 (20)	178 (23)
Doença cerebrovascular	8.735	1.651 (19)	1.547 (19)	104 (14)
Doença renal crônica	8.735	1.021 (12)	749 (9,4)	272 (35)
Histórico de tabagismo	8.735	606 (6,9)	558 (7,0)	48 (6,2)
Cirrose hepática	8.735	197 (2,3)	158 (2,0)	39 (5,1)
Outras comorbidades	8.735	3.616 (41)	3.247 (41)	369 (48)
Achados fisiológicos na primeira hora				
Escala de coma de Glasgow mais baixa (1 hora)	8.735	15,0 (11,0 - 15,0)	15,0 (12,0 - 15,0)	14,0 (6,0 - 15,0)
Contagem de plaquetas mais baixa (1 hora)	8.735	214 (161 - 274)	215 (163 - 275)	192 (130 - 263)
Ureia	8.735	44 (31 - 67)	42 (30 - 63)	75 (47 - 112)
BUN	8.735	21 (14 - 31)	20 (14 - 29)	35 (22 - 52)
Creatinina mais alta (1 hora)	8.735	0,94 (0,70 - 1,36)	0,90 (0,70 - 1,27)	1,80 (1,10 - 3,20)
Suporte na admissão (1 hora)				
Ventilação não invasiva	8.735	4.867 (56)	4.575 (57)	292 (38)

Continua...

...continuação

Característica	n	Geral n = 8.735	Não TSR n = 7.965	TSR n = 770
Ventilação mecânica	8.735	2.300 (26)	1.981 (25)	319 (41)
Vasopressor	8.735	2.099 (24)	1.747 (22)	352 (46)
Suporte durante a hospitalização				
Suporte de ventilação não invasiva	8.735	6.385 (73)	5.941 (75)	444 (58)
Cânula nasal de alto fluxo	8.735	247 (2,8)	212 (2,7)	35 (4,5)
Ventilação mecânica	8.735	3.130 (36)	2.582 (32)	548 (71)
Dias em ventilação mecânica	3.130	4 (1 - 12)	3 (1 - 10)	9 (3 - 18)
ECMO	8.735	25 (0,3)	8 (0,1)	17 (2,2)
Vasopressores	8.735	3.213 (37)	2.625 (33)	588 (76)
Desfechos				
Mortalidade na UTI	8.735	1.607 (18)	1.244 (16)	363 (47)
Mortalidade intra-hospitalar	8.735	2.064 (24)	1.623 (20)	441 (57)
Tempo de internação na UTI	8.735	6 (3 - 13)	6 (3 - 11)	14 (6 - 29)
Tempo de hospitalização	8.735	10 (5 - 20)	10 (5 - 19)	18 (8 - 38)

TSR - terapia de substituição renal; SAPS-3 - *Simplified Acute Physiology Score III*; SOFA - *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; BUN - nitrogênio da ureia sanguínea; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por medianas (intervalos interquartis) ou n (%).



**Figura 1 - Resultados de validação externa da calibração e discriminação do modelo final.**

O conjunto de dados de validação externa incluiu 8.735 pacientes com internações em unidades de terapia intensiva geral que precisaram de suporte respiratório na admissão (primeira hora), dos quais 770 precisaram de terapia de substituição renal em 2022. (A) A discriminação foi avaliada usando *receiver operating characteristic curves* e área sob a curva. (B) A faixa de calibração avalia a concordância entre os valores previstos e observados: as áreas sombreadas representam as faixas de confiança (faixa) de 80 e 95%, e a linha vermelha é a linha bissetriz (observado = previsto). Quando as faixas de confiança se desviam significativamente da linha bissetriz, os quantis correspondentes de subestimação ou superestimação são visualizados na parte inferior direita dos gráficos. O valor de p representa um teste estatístico para a hipótese nula de calibração.

população de UTI mista. Nosso estudo reforça a necessidade de modelos com melhor generalização de previsão de TSR e lesão renal aguda em populações mistas de UTI. Além

disso, esses achados devem ser interpretados com cautela ao traduzir o uso de modelos desenvolvidos numa população específica num grupo geral de pacientes graves.

## DECLARAÇÕES

### Financiamento

Este estudo recebeu apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código Financeiro 001, da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro e recursos departamentais do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino. Todos os autores realizaram a pesquisa independentemente dos órgãos financiadores. Os resultados e as conclusões deste manuscrito refletem apenas a opinião dos autores.

### Disponibilidade de dados e materiais

Os dados que fundamentam os resultados deste estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

### Disponibilidade do código

O código de programação para a análise de dados está disponível no repositório do GitHub ([https://github.com/lslbastos/covid\\_rrt\\_ml\\_model](https://github.com/lslbastos/covid_rrt_ml_model)).

### Contribuições dos autores

Todos os autores tiveram acesso total aos dados, participaram da interpretação dos dados, revisaram o manuscrito e aprovaram a versão final do manuscrito. A. R. M. França, L. S. L. Bastos, J. N. Cantarino e J. I. F. Salluh contribuíram para a concepção, o desenho e a interpretação dos dados do estudo. L. S. L. Bastos e J. N. Cantarino realizaram o processamento de dados e a análise estatística.

## Notas de publicação

**Conflitos de interesse:** Jorge Ibrain Figueira Salluh é fundador e acionista da Epimed Solutions, que comercializa o Epimed Monitor System, um *software* baseado em nuvem para controle e *benchmarking* de unidades de terapia intensiva. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

Submetido em 24 de novembro de 2023

Aceito em 2 de dezembro de 2023

### Autor correspondente:

Allan Rodrigo Murrieta França  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, 11º andar, sala 1F  
CEP: 21941-617 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: allan.franca@gmail.com

**Editor responsável:** Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen

## REFERÊNCIAS

1. Huang CY, Grandas FG, Flechet M, Meyfroidt G. Clinical prediction models for acute kidney injury in the intensive care unit: A systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(1):123-32.
2. Ramos FJ, França AM, Salluh JI. Subphenotyping of critical illness: where protocolized and personalized intensive care medicine meet. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(3):316-8.
3. França AR, Rocha E, Bastos LS, Bozza FA, Kurtz P, Maccariello E, et al. Development and validation of a machine learning model to predict the use of renal replacement therapy in 14,374 patients with COVID-19. *J Crit Care*. 2023;80:154480.
4. 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.
5. Kurtz P, Bastos LS, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):538-48.