

Fernando Godinho Zampieri<sup>1,2</sup>, Fernando Colombari<sup>1</sup>

## Modelo de análise gradiente *boosted* do impacto do índice de massa corporal nos desfechos em curto prazo de pacientes clínicos gravemente enfermos

*A gradient-boosted model analysis of the impact of body mass index on the short-term outcomes of critically ill medical patients*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.  
2. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do índice de massa corporal no prognóstico em curto prazo de pacientes gravemente enfermos não cirúrgicos, ao mesmo tempo em que se controla em relação a *performance status* e comorbidades.

**Métodos:** Análise retrospectiva da base de dados referente a 2 anos de um único centro, incluindo 1.943 pacientes. Avaliamos o impacto do índice de massa corporal na mortalidade hospitalar, utilizando um modelo gradiente *boosted*, que também incluiu comorbidades, analisadas pelo índice de comorbidades de Charlson; *performance status*; e gravidade da doença, que foi observada pelo escore SAPS3. O escore SAPS3 foi ajustado para evitar a inclusão duplicada de uma mesma variável no modelo. Também avaliamos o impacto do índice de massa corporal na duração da permanência no hospital, após a permanência na unidade de terapia intensiva, utilizando múltiplas regressões lineares.

**Resultados:** Um valor baixo do índice de massa corporal (< 20kg/m<sup>2</sup>) se associou com um aumento abrupto na

mortalidade hospitalar. A mortalidade subsequentemente tendeu a diminuir, à medida que o índice de massa corporal aumentou, mas o impacto de um índice alto de massa corporal na definição da mortalidade foi baixo. A mortalidade aumentou conforme aumentou o ônus de comorbidades e o *performance status* diminuiu. O índice de massa corporal interagiu com o impacto do SAPS3 no desfecho dos pacientes, mas não houve interação significativa entre índice de massa corporal, *performance status* e comorbidades. Não houve associação aparente entre o índice de massa corporal e a duração da permanência no hospital após a admissão à unidade de terapia intensiva.

**Conclusão:** O índice de massa corporal não pareceu influenciar nos desfechos em curto prazo de pacientes clínicos gravemente enfermos, que geralmente estão abaixo do peso. Essa associação foi independente de comorbidades e *performance status*.

**Descritores:** Índice de massa corporal; Estado terminal; Obesidade; Prognóstico

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 24 de fevereiro de 2015  
Aceito em 9 de abril de 2015

### Autor correspondente:

Fernando Godinho Zampieri  
Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz  
Rua João Julião, 331  
CEP: 01323-020 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: fgzampieri@gmail.com

**Editor responsável:** Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20150025

### INTRODUÇÃO

Os desfechos em terapia intensiva se relacionam tanto com a doença quanto com as características dos pacientes.<sup>(1,2)</sup> Um mesmo grau de gravidade da doença pode ser ou não letal, dependendo das características de base do paciente, como sua condição de *performance*, nutricional e comorbidades preexistentes.<sup>(3-5)</sup> O índice de massa corporal (IMC) é frequentemente avaliado quando da admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) e parece estar relacionado não apenas aos desfechos em curto prazo, mas também ao uso de recursos em longo prazo.<sup>(1)</sup>

O IMC tem sido associado à mortalidade em outros cenários, tanto na população geral,<sup>(6)</sup> quanto em populações específicas.<sup>(7)</sup> No entanto, existe um complexo relacionamento entre o IMC do paciente, comorbidades, medicamentos em uso prévio, *performance status* e desfechos.

A obesidade, que é avaliada por meio do IMC, tem sido associada com um efeito protetor durante a doença grave; este fenômeno é denominado “paradoxo da obesidade”, e suas evidências não são conclusivas.<sup>(1,2,8-10)</sup> Contudo, como o IMC pode ser afetado por comorbidades e *performance status*, não é claro se a obesidade é apenas um marcador de reserva fisiológica ou está independentemente ligada a desfechos melhores.<sup>(11)</sup> Há evidências convincentes para ambos os argumentos: sabe-se que a perda de peso é um marcador de comorbidades não controlada em fim de vida;<sup>(11,12)</sup> por outro lado, a composição corporal pode ser independentemente influenciada pela resposta inflamatória a um evento de estresse agudo, como sepse ou trauma.<sup>(13)</sup> Assim, o exato papel do IMC sobre o desfecho do paciente após doença grave é provavelmente complexo.

Desse modo, buscamos avaliar a influência do IMC, das comorbidades e do *performance status*, bem como suas relações com o desfecho em curto prazo (ou seja, mortalidade hospitalar), em uma grande base de dados de pacientes clínicos admitidos em uma UTI. Formulamos a hipótese de que, ao se considerarem as variáveis relevantes que afetam o IMC, sua influência sobre o desfecho provavelmente se limitaria a pacientes abaixo do peso. Como objetivo secundário, avaliamos o impacto do IMC no tempo de permanência no hospital após a admissão à UTI, que é a soma do tempo de permanência na UTI e da permanência no hospital após alta da UTI em sobreviventes.

Parte desta análise foi previamente apresentada como resumo no 28º *Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine*, em 2014 (LIVES 2014 - Barcelona).

## MÉTODOS

Foi conduzida uma análise de base de dados administrativos em um único centro, em uma UTI terciária, localizada em São Paulo (SP). Todos os dados foram coletados durante a admissão à UTI, utilizando uma base de dados integrada (Epimed Monitor®, Epimed, Rio de Janeiro). Foi obtida aprovação pelo Comitê de Ética local, tendo sido dispensada a obtenção da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em razão da natureza retrospectiva do estudo (aprovação número 820.311).

Foram investigados, neste estudo, pacientes gravemente enfermos não cirúrgicos admitidos em uma UTI

terciária durante o período de 2 anos (de janeiro de 2012 a dezembro de 2013).

A estatura e o peso dos pacientes foram avaliados de forma rotineira quando da admissão ao hospital, utilizando um método padrão (ou seja, balança e fita métrica). Quando os pacientes foram admitidos a partir do pronto-socorro, sem condições de permanecer em pé, seu peso foi avaliado utilizando uma balança acoplada ao leito de UTI, após remoção de qualquer objeto que pudesse interferir na mensuração. O IMC foi calculado utilizando a fórmula peso (kg)/estatura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). O IMC foi acrescentado como variável contínua no modelo primário, pois a categorização poderia levar a informações menos relevantes;<sup>(14)</sup> entretanto, também foram coletados os dados sobre mortalidade com base na classificação de IMC da Organização Mundial da Saúde, utilizando *odds ratio* não ajustada para fins ilustrativos, em uma análise univariada. O ônus das comorbidades foi medido utilizando o índice de comorbidades de Charlson (ICC) sem atribuição de pontos pela idade.<sup>(15)</sup> O *performance status* foi classificado em uma escala de zero a 2 pontos, com base na capacidade do paciente de realizar atividades da vida diária. Os pacientes foram classificados como totalmente independentes (*performance status* de zero; sem necessidade de assistência durante atividades rotineiras diárias), parcialmente dependentes (PS de 1; necessidade de assistência em pelo menos uma atividade diária) e totalmente dependente (*performance status* de 2; necessidade de assistência para todas as atividades diárias), conforme previamente relatado.<sup>(16)</sup>

A gravidade da doença foi medida utilizando os escores *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS3). Considerando que os escores SAPS3 incluem comorbidades, e para evitar a correção duplicada para a mesma variável, removemos os pontos de comorbidades dos escores SAPS3. Também removemos os pontos relativos à idade, tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI e temperatura quando da admissão à UTI, pois planejávamos acrescentá-las ao modelo de forma independente. O escore SAPS3 resultante após remoção desses pontos foi denominado “SAPS3 ajustado” (SAPS3aju). O uso prévio de corticosteroides foi definido como uso de qualquer dose de corticosteroides por mais de 1 mês. Sepsis, independentemente de sua gravidade, foi definida segundo proposto pelas diretrizes do programa *Surviving Sepsis*<sup>(17)</sup> e aferida como presente ou ausente por ocasião da admissão à UTI. Se o médico responsável julgasse que havia presença de sepse por ocasião da admissão à UTI, aferimos sepse como presente, apesar do não cumprimento dos critérios diagnósticos.

## Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade entre os sobreviventes e não sobreviventes, utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis não paramétricas foram comparadas utilizando o teste de Mann-Whitney. Esta análise utilizou um modelo gradiente *boosted* para avaliar a influência da gravidade da doença, ônus das comorbidades, IMC e *performance status* sobre a mortalidade hospitalar.<sup>(18)</sup> O modelo gradiente *boosted* é de regressão aditiva, na qual os termos são árvores decisórias obtidas após simples partição recursiva. Após a construção de uma primeira árvore decisória, com base nos dados, é organizada outra árvore decisória, para os resíduos da primeira. Esse processo é continuado até que se atinjam limites preestabelecidos, produzindo centenas ou milhares de árvores decisórias que são, então, incluídas por meio de um algoritmo que, eventualmente, produz um modelo final. O modelo gradiente *boosted* tem diversas vantagens em relação à regressão logística tradicional, como não ter necessidade de transformação prévia das variáveis, insensibilidade aos efeitos de pontos fora da curva, capacidade de se adaptar a relacionamentos não lineares, e capacidade de tratar de dados faltantes.<sup>(18)</sup> É frequentemente utilizado para descrever achados e padrões,<sup>(18)</sup> contudo é pouco utilizado em terapia intensiva. Em alguns cenários, o uso do modelo gradiente *boosted* proporcionou dados adicionais, que não foram obtidos com outros métodos.<sup>(19)</sup> O modelo gradiente *boosted* levou em consideração idade, SAPS3aju, *performance status*, ICC, uso prévio de esteroides, tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI, temperatura quando da admissão, diagnóstico de sepse quando da admissão e IMC. Os parâmetros do modelo foram estabelecidos para obter, no mínimo, mil árvores decisórias.<sup>(18)</sup> Os parâmetros iniciais incluíram uma fração de 0,5, complexidade de árvore de 8, e taxa de aprendizado de 0,001. Foi utilizada validação cruzada de dez vezes. Relatamos a relativa influência de cada uma das variáveis no modelo, utilizando o método sugerido por Friedman,<sup>(20)</sup> segundo o qual a influência relativa de cada variável no desfecho é escalonada entre zero e cem, com a influência relativa de cada variável proporcional ao número de vezes em que a variável foi utilizada em um ponto de divisão, e ponderada pelo quadrado da melhora do modelo, que resulta da divisão e da média de todas as árvores.<sup>(18,20,21)</sup> A influência de cada variável no desfecho foi apresentada em gráficos de dependência parcial. O poder das interações de segundo grau foi avaliado pelo valor médio dos resíduos de um modelo linear, que relaciona as predições de cada par de preditores com os preditores estabelecidos pelos fatores.<sup>(21)</sup> Quando necessário, foram apresentados gráficos de interações.

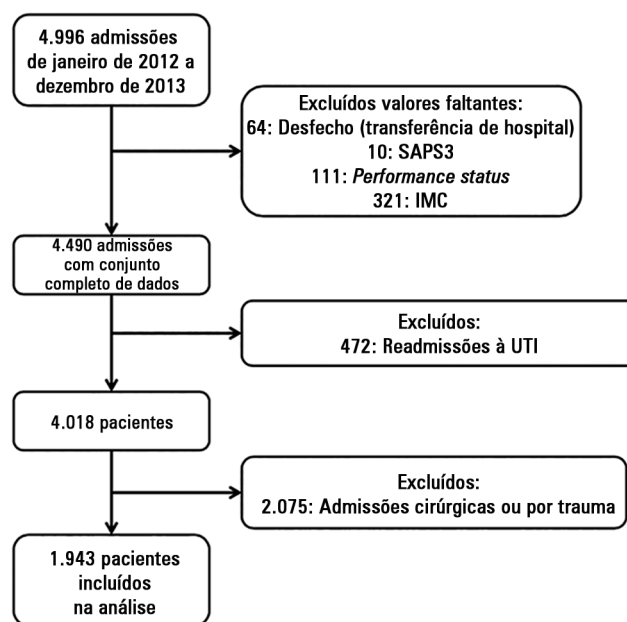
A associação entre o tempo de permanência no hospital após admissão à UTI em sobreviventes hospitalares foi avaliada por meio de análises de regressão linear múltipla. As mesmas variáveis incluídas no modelo de mortalidade foram utilizadas nesta análise, tendo sido permitidas interações; contudo, não foi realizada análise gradual.

Todas as análises foram realizadas utilizando o projeto R v 3.0.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) com os pacotes *gbm*, *dismo* e *ggplot2*. Utilizamos a documentação do pacote *dismo* e uma revisão prévia do assunto como guias para estas análises.<sup>(18,21)</sup>

## RESULTADOS

Este estudo incluiu um total de 1.943 pacientes. A figura 1 apresenta um fluxograma do estudo. Um histograma e um gráfico de densidade do IMC na população é apresentado nos materiais eletrônicos suplementares (Figura S1). As características gerais e comparações entre sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na tabela 1. O número de não sobreviventes e *odds ratio* não ajustada para IMC classificada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde são apresentados na tabela 2.

Todas as variáveis escolhidas para o modelo gradiente *boosted* foram retidas no modelo após a análise. O modelo final continha 3.550 árvores decisórias; apresentava também elevada capacidade discriminativa com uma área sob a curva *receiver operator characteristic* (ROC) de 0,91. A influência relativa de cada uma das variáveis no desfecho



**Figura 1** - Fluxograma do estudo. SAPS3 - Simplified Acute Physiology Score III; IMC - índice de massa corporal; UTI - unidade de terapia intensiva.

**Tabela 1** - Características gerais das amostras e comparações entre sobrevivente e não sobreviventes

	<b>Todos os pacientes (N = 1.943)</b>	<b>Sobreviventes (N = 1.601)</b>	<b>Não sobreviventes (N = 342)</b>	<b>Valor de p</b>
Idade	69,45 (17,71)	68,45 (18,02)	74,16 (15,34)	< 0,001
SAPS 3	53,86 (14,47)	50,36 (11,52)	70,24 (15,60)	< 0,001
Escore SAPS3 ajustado	42,34 (13,59)	39 (10,07)	57,72 (17)	< 0,001
Sexo, masculino	1007 (51,8)	824 (51,4)	183 (53,5)	0,531
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,18 (5,53)	26,45 (5,57)	24,93 (5,16)	< 0,001
Índice de comorbidade de Charlson	1 [0,3]	1 [0,3]	3 [1,5,75]	< 0,001
Uso prévio de esteroides	187 (9,6)	123 (7,6)	64 (18,7)	< 0,001
Tempo de permanência antes da admissão à UTI (dias)	0 [0,3]	0 [0,1]	1 [0,7]	< 0,001
<i>Performance status</i>				< 0,001
Totalmente independente	1180 (60)	1054 (66)	126 (37)	
Parcialmente dependente	541 (29)	406 (25)	135 (40)	
Totalmente dependente	222 (11)	141 (9)	81 (23)	
Origem				< 0,001
Pronto-socorro	1190 (61)	1055 (66)	135 (40)	
Enfermaria	584 (30)	405 (25)	179 (52)	
Outra	169 (9)	141 (9)	28 (8)	
Principal razão para a admissão				< 0,001
Cardiovascular	623 (32)	576 (36)	47 (14)	
Sepse	516 (26)	371 (23)	145 (42)	
Neurológica	227 (12)	200 (12)	27 (8)	
Gastrointestinal	156 (8)	133 (8)	23 (7)	
Respiratória	144 (7)	104 (7)	40 (12)	
Renal/metabólica	109 (6)	91 (5)	18 (5)	
Outra	168 (9)	126 (9)	42 (12)	
Temperatura na admissão (°C)	36,99 (0,84)	36,98 (0,81)	37,03 (1,00)	0,307
Frequência cardíaca na admissão (batimentos por minuto)	92,65 (24,48)	90,23 (23,83)	104 (24,33)	< 0,001
Pressão arterial média (mmHg)	75,5 (16,25)	76,89 (15,74)	69,01 (17)	< 0,001
Uso de vasopressores na admissão	196 (10)	102 (6)	94 (27)	< 0,001
Ventilação mecânica na admissão	165 (8)	261 (16)	81 (23)	< 0,001
Ventilação não invasiva na admissão	331 (17)	238 (14)	107 (30)	< 0,001
Tempo de permanência no hospital (dias)	9 [4 - 18]	8 [4 - 16]	15 [6 - 31]	< 0,001

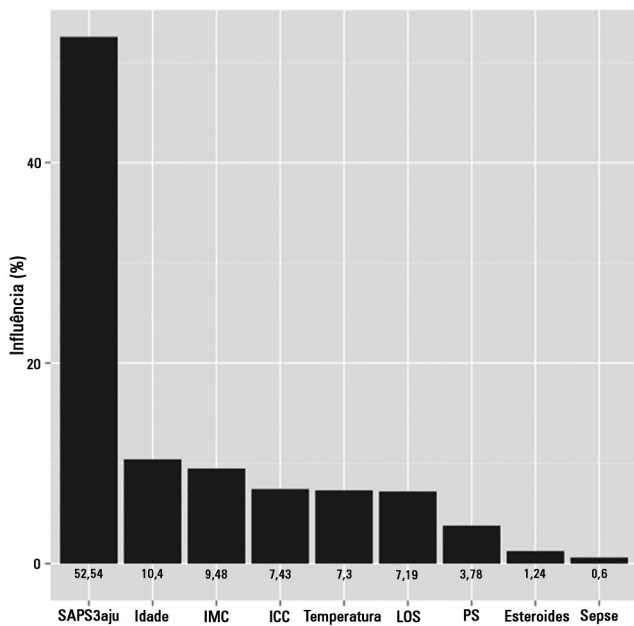
SAPS3 - *Simplified Acute Physiology Score III*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por número (%), média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (25 - 75%).

**Tabela 2** - Número de óbitos para cada categoria de índice de massa corporal e *odds ratio* não ajustada

<b>Categoria de IMC (Faixa de IMC, número de pacientes)</b>	<b>Número de óbitos (%)</b>	<b>Odds ratio não ajustada [IC95%]</b>	<b>Valor de p</b>
Abaixo do peso (< 18,5, N = 87)	28 (32)	1,92 [1,18 - 3,11]	0,007
Normal (18,5-24,9, N = 798)	158 (19,7)	Referência	Referência
Sobrepeso (25 - 29,9, N = 660)	99 (15)	0,71 [0,54 - 0,94]	0,017
Obesidade classe I (30 - 34,9, N = 277)	41 (14,8)	0,70 [0,48 - 1,02]	0,066
Obesidade classe II (35 - 39,9, N = 81)	14 (17,2)	0,84 [0,46 - 1,54]	0,587
Obesidade classe III ( $\geq$ 40, N = 40)	2 (5)	0,21 [0,05 - 0,89]	0,034

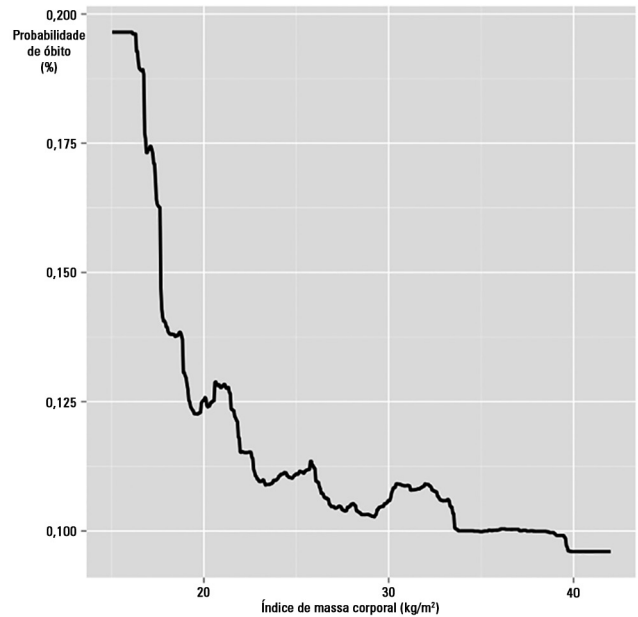
IMC - índice de massa corporal; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

é apresentada na figura 2. O IMC foi o terceiro mais importante determinante de desfecho após SAPS3aju e idade, respondendo por 9,48% de toda influência no modelo. SAPS3aju teve uma influência relativa acima de 50%, e idade teve uma influência relativa de 10,4%. Comorbidades, temperatura na admissão e tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI tiveram influências similares no desfecho (7,43%, 7,3% e 7,19%, respectivamente). O efeito do IMC na probabilidade de óbito, com todas as demais variáveis fixadas como seus valores médios, é apresentado na figura 3. A probabilidade de óbito aumentou significativamente para um IMC < 20kg/m<sup>2</sup> e, então, tendeu a diminuir marginalmente à medida que aumentou o IMC, embora sua influência fosse pequena além de 22kg/m<sup>2</sup>. Os gráficos de dependência parcial para idade, SAPS3aju, ICC, temperatura na admissão, tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI, PS, sepse e uso de esteroides são apresentados no material eletrônico suplementar (Figuras S1 a S9, respectivamente).



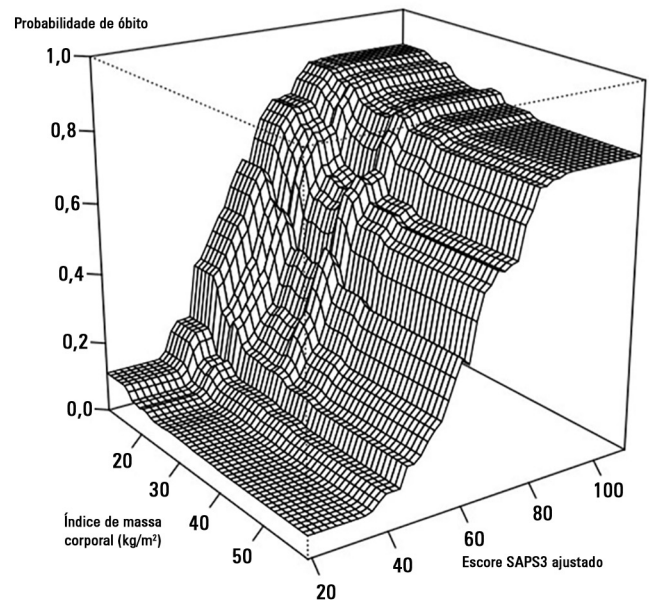
**Figura 2** - Influência relativa de cada variável de interesse no desfecho do paciente. SAPS3aju - *Simplified Acute Physiology Score III* ajustado; IMC - índice de massa corporal; ICC - índice de comorbidade de Charlson; LOS - tempo de permanência no hospital; PS - *performance status*.

As interações mais importantes foram as encontradas entre SAPS3aju e idade, entre SAPS3aju e ICC, e entre ICC e idade (Figuras S10 a S12, gráficos de interação), com os valores médios dos resíduos para interação de 17,45, 14,13 e 12,10, respectivamente. O IMC associou-se com SAPS3aju e idade, com valores médios dos



**Figura 3** - Influência do índice de massa corporal na probabilidade de óbito mantendo as demais variáveis constantes. Notar o significativo aumento da mortalidade para índices de massa corporal inferiores a 20kg/m<sup>2</sup>.

resíduos para interações de 6,25 e 4,92, respectivamente. Um IMC mais baixo aumentou a probabilidade de óbito em todas as faixas de SAPS3aju (Figura 4). Não foram encontradas interações significantes para *performance status*.



**Figura 4** - Gráfico de interação demonstrando a associação entre índice de massa corporal e SAPS3aju no desfecho do paciente. SAPS3 - *Simplified Acute Physiology Score III* ajustado.

Só SAPS3aju ( $p < 0,001$ ) e temperatura ( $p = 0,009$ ) foram identificadas como associadas com a tempo de permanência no hospital após admissão à UTI; as estimativas foram de 0,56 para SAPS3aju e -1,61 para temperatura na admissão.

## DISCUSSÃO

Nesta análise retrospectiva de uma coorte, conseguimos demonstrar que o IMC esteve independentemente associado com maior mortalidade mesmo quando são considerados a gravidade da doença, comorbidades, *performance status* e outros marcadores de mau prognóstico, como o tempo de permanência antes da admissão à UTI. Além disso, nossa análise demonstrou que a aplicação de técnicas de máquinas de aprendizado, como o modelo impulsionado por gradiente, foi adequada para a análise de bases de dados clínicos e pôde proporcionar relevantes informações clínicas. Nesse sentido, as limitações impostas pela natureza de centro único dessa análise foram validadas pela robustez da análise, que resultou em um quadro mais adequado do real impacto do IMC na mortalidade hospitalar, ao eliminar os vieses que poderiam surgir das interações entre as variáveis.

Nosso modelo demonstrou a importância do IMC para determinar os desfechos em curto prazo da doença grave.<sup>(1)</sup> O IMC foi a terceira variável mais importante, após SAPS3 ajustado e idade, e, portanto, mais importante do que *performance status*, presença de sepse e tempo de permanência antes da admissão à UTI. O IMC interage com a gravidade da doença em relação à mortalidade hospitalar; essa associação foi identificada como independente de comorbidades e *performance status*. Conforme demonstra a figura 4, o IMC reteve seus efeitos em toda a gama de escores SAPS3. Assim, o IMC e, especificamente, um baixo IMC, puderam ser considerados como moduladores autodeterminantes dos desfechos do paciente, e não apenas marcadores da condição de saúde ou da reserva fisiológica.<sup>(11,22,23)</sup>

O baixo IMC pode ser utilizado como um marcador substituto para desnutrição em pacientes ambulatoriais, e, assim, nossos achados com relação a maior mortalidade em pacientes com baixo IMC pode indicar que a desnutrição é a causa de desfechos menos favoráveis nesse subgrupo.<sup>(24)</sup> Contudo, a associação entre baixo IMC e desnutrição pode não ser direta como pode parecer, limitando a generalização dessa afirmativa.<sup>(24)</sup> Estudos prévios sugeriram que baixo IMC pode se associar com mau prognóstico em pacientes cirúrgicos.<sup>(25)</sup> Foi também sugerido que baixo peso se associa com mortalidade mais elevada, mais visitas

ao pronto-socorro e hospitalização, embora o *performance status* não tenha sido considerado nesta análise.<sup>(26)</sup>

Embora a mortalidade tenha apresentado tendência a diminuir com valores elevados de IMC, este impacto foi pequeno, conforme demonstra a figura 3, e flutuou marginalmente com um pequeno aumento da IMC entre 30 - 35, seguido por nova diminuição. Assim, em que pese sua existência, o “paradoxo da obesidade” teve provavelmente pouca influência na mortalidade em curto prazo. A influência do IMC nos desfechos de pacientes gravemente enfermos também foi investigada por outros grupos. Metanálise de pacientes relatou que IMC entre 30 - 39,9kg/m<sup>2</sup> pode associar-se com diminuição da mortalidade, quando comparado a pacientes não obesos.<sup>(27)</sup> Em pacientes cirúrgicos gravemente enfermos, a obesidade também pareceu indicar um benefício de sobrevivência em um grande estudo;<sup>(7)</sup> um estudo subsequente, de menor porte, confirmou que esse benefício pode persistir mesmo quando se avaliou o subgrupo específico de pacientes com peritonite.<sup>(28)</sup> Nossos resultados foram similares aos recentemente observados por Picckers et al. em uma corte maior de pacientes gravemente enfermos.<sup>(1)</sup> No entanto, neste último, os autores não corrigiram sua análise quanto ao *performance status* e limitaram a avaliação das comorbidades a um número menor de condições.

A ausência de uma clara associação entre *performance status*, IMC e ICC não era esperada, mas possivelmente se relacionou ao fato de que um único evento importante de uma comorbidades secundária (isto é, um acidente vascular cerebral hemorrágico secundário a hipertensão em longo prazo) pode resultar em um paciente com baixo ICC, mas com um *performance status* mais baixo. Igualmente, quando houve um curto período de tempo entre os eventos que finalmente reduziram o *performance status*, o paciente pôde permanecer com sobrepeso por um período de tempo. Isso salientou a complexidade da avaliação da condição de desempenho no gravemente enfermo.<sup>(5)</sup> Além disso, a ausência de interações significantes entre IMC, *performance status* e ICC, determinando os desfechos do paciente, mostrou que o efeito do IMC nos desfechos em curto prazo não atenua os efeitos de outras variáveis clínicas relevantes. A determinação da causa dos efeitos benéficos de IMC mais alto está além do escopo deste trabalho, porém as alterações inflamatórias induzidas pela obesidade podem desempenhar um papel.<sup>(13)</sup> A razão para estes achados devem ser exploradas em estudos fisiológicos e prospectivos.

Com relação ao tempo de permanência no hospital, não pudemos encontrar associação entre o IMC e a duração da permanência após admissão à UTI. Escolhemos utilizar

como desfecho o tempo de permanência no hospital após a admissão à UTI, e não o tempo de permanência na UTI, já que o IMC poderia influenciar no processo decisório de alta da UTI. Análises prévias apresentaram resultados diferentes, com algumas análises demonstrando tempo de permanência no hospital mais longo para IMC mais elevados, e outros ausência de associação.<sup>(22,29)</sup> Igualmente, a associação entre a temperatura na admissão e tempo de permanência no hospital foi previamente sugerida.<sup>(16)</sup>

Nossa análise teve diversas limitações. Primeiramente, este foi um estudo retrospectivo e em centro único e, portanto, esteve sujeito a um viés intrínseco; a medida do IMC, por si só, pode sofrer viés, dependendo das circunstâncias da avaliação da estatura e do peso.<sup>(30)</sup> Por exemplo, um paciente admitido diretamente do pronto-socorro pode ter tido sua primeira avaliação do peso na UTI, após expansão fluida, o que pode influenciar no resultado do IMC. Esse viés provavelmente resultaria em um efeito em que pacientes mais graves, que receberam mais fluidos, tiveram um IMC inicial mais alto, em razão do peso dos fluidos infundidos, porém também maior mortalidade, já que estavam mais gravemente enfermos, o que é o oposto de nossos achados. Assim, é possível, pelo menos para os pacientes admitidos a partir do pronto-socorro, que a associação entre um IMC mais elevado e um nível menor de mortalidade teria sido ainda mais pronunciada. Apesar da recomendação de registrar o primeiro peso disponível no sistema de registro hospitalar, não auditamos a forma como muitos dos pacientes tiveram seu peso inicial avaliado na UTI, ou o tempo médio decorrido entre a avaliação do peso e a admissão à UTI. Em segundo lugar, pode

haver um viés inerente ao padrão de admissão com base no IMC que não foi possível medir. Em terceiro lugar, avaliamos o *performance status* utilizando uma escala simplificada que não levou em conta todas as facetas do comprometimento das atividades da vida diária. Outras escalas, como as escalas ECOG ou de Karnofsky, poderiam ter proporcionado informações mais relevantes;<sup>(31)</sup> entretanto, elas não estavam disponíveis para análise. Assim, embora o modelo gradiente *boosted* seja uma potente ferramenta para exploração de associações e padrões, ele não proporcionou uma interpretação numérica direta neste estudo e dependeu para sua interpretação de gráficos de associação; isto, contudo, pode ser considerado uma vantagem nesta análise exploratória. O modelo gradiente *boosted* pode ter um desempenho mais fraco em comparação à regressão logística para a construção de modelos de escala de propensão.<sup>(32)</sup> Como resultado, não avaliamos a influência do IMC nos desfechos pós-UTI. Finalmente, não temos dados relativos às condutas de suspensão de terapias de suporte na vida nos pacientes incluídos na amostra.

## CONCLUSÕES

Nosso modelo salientou a importância do índice de massa corporal na determinação dos desfechos em curto prazo na doença grave. Baixo índice de massa corporal se associou com pior prognóstico em pacientes com doença clínica grave, e pôde haver vantagem, em termos de sobrevivência, para pacientes com um maior índice de massa corporal. A razão para estes achados deve ser explorada em estudos clínicos fisiológicos prospectivos.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of body mass index on the short-term prognosis of non-surgical critically ill patients while controlling for performance status and comorbidities.

**Methods:** We performed a retrospective analysis on a two-year single-center database including 1943 patients. We evaluated the impact of body mass index on hospital mortality using a gradient-boosted model that also included comorbidities and was assessed by Charlson's comorbidity index, performance status and illness severity, which was measured by the SAPS3 score. The SAPS3 score was adjusted to avoid including the same variable twice in the model. We also assessed the impact of body mass index on the length of stay in the hospital after intensive care unit admission using multiple linear regressions.

**Results:** A low value ( $< 20\text{kg/m}^2$ ) was associated with a sharp increase in hospital mortality. Mortality tended to subsequently decrease as body mass index increased, but the impact of a high body mass index in defining mortality was low. Mortality increased as the burden of comorbidities increased and as the performance status decreased. Body mass index interacted with the impact of SAPS3 on patient outcome, but there was no significant interaction between body mass index, performance status and comorbidities. There was no apparent association between body mass index and the length of stay at the hospital after intensive care unit admission.

**Conclusion:** Body mass index does appear to influence the short-term outcomes of critically ill medical patients, who are generally underweight. This association was independent of comorbidities and performance status.

**Keywords:** Body mass index; Critical illness; Obesity; Prognosis

## REFERÊNCIAS

1. Pickkers P, de Keizer N, Dusseljee J, Weerheijm D, van der Hoeven JG, Peek N. Body mass index is associated with hospital mortality in critically ill patients: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1878-83.
2. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2015;43(1):87-100.
3. Soares M, Salluh JI, Toscano L, Dias FL. Outcomes and prognostic factors in patients with head and neck cancer and severe acute illnesses. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):2009-13.
4. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010;38(1):9-15.
5. Zampieri FG, Colombari F. The impact of performance status and comorbidities on the short-term prognosis of very elderly patients admitted to the ICU. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:59.
6. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
7. Hutagalung R, Marques J, Kobyłka K, Zeidan M, Kabisch B, Brunkhorst F, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1793-9.
8. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):515-21.
9. Westerly BD, Dabbagh O. Morbidity and mortality characteristics of morbidly obese patients admitted to hospital and intensive care units. *J Crit Care*. 2011;26(2):180-5.
10. Mica L, Keel M, Trentz O. The impact of body mass index on the physiology of patients with polytrauma. *J Crit Care*. 2012;27(6):722-6.
11. Rahman A, Stapleton RD, Heyland DK. Not all critically ill obese patients are the same: the influence of prior comorbidities. *ISRN Obes*. 2012;2012:743978.
12. Alley DE, Metter EJ, Griswold ME, Harris TB, Simonsick EM, Longo DL, et al. Changes in weight at the end of life: characterizing weight loss by time to death in a cohort study of older men. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):558-65.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9; quiz 20. Review.
14. Filardo G, Adams JP. Effect of body mass index on mortality in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):1060.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
16. Zampieri FG, Ladeira JP, Park M, Haib D, Pastore CL, Santoro CM, et al. Admission factors associated with prolonged (>14 days) intensive care unit stay. *J Crit Care*. 2014;29(1):60-5.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
18. Elith J, Leathwick JR, Hastie T. A working guide to boosted regression trees. *J Anim Ecol*. 2008;77(4):802-13.
19. Dodd S, Berk M, Kelin K, Zhang Q, Eriksson E, Deberdt W, et al. Application of the Gradient Boosted method in randomised clinical trials: Participant variables that contribute to depression treatment efficacy of duloxetine, SSRIs or placebo. *J Affect Disord*. 2014;168:284-93.
20. Friedman JH, Roosen CB. An introduction to multivariate adaptive regression splines. *Stat Methods Med Res*. 1995;4(3):197-217.
21. Hijmans RJ, Phillips S, Leathwick J, Elith J. *dismo: Species distribution modeling*. R package version 0.9-3; 2013.
22. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest*. 2003;123(4):1202-7.
23. Wunsch H. Comorbidity or covert advantage? The obesity conundrum\*. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1935-6.
24. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015. pii: S0261-5614(15)00075-8.
25. Gupta R, Knobel D, Gunabushanam V, Agaba E, Ritter G, Marini C, et al. The effect of low body mass index on outcome in critically ill surgical patients. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(5):593-7.
26. Takahashi PY, Sauver JL, Olson TC, Huber JM, Cha SS, Ebbert JO. Association between underweight and hospitalization, emergency room visits, and mortality among patients in community medical homes. *Risk Manag Healthc Policy*. 2013;6:1-6.
27. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(1):151-8. Review.
28. Utzolino S, Ditzel CM, Baier PK, Hopt UT, Kaffarnik MF. The obesity paradox in surgical intensive care patients with peritonitis. *J Crit Care*. 2014;29(5):887.e1-5.
29. Ray DE, Matchett SC, Baker K, Wasser T, Young MJ. The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU. *Chest*. 2005;127(6):2125-31.
30. Oud L. Reporting the methodology of height and weight acquisition in studies of body mass index-based prognosis in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(5):640-6.
31. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1135-41.
32. Ellis AR, Dusetzina SB, Hansen RA, Gaynes BN, Farley JF, Stürmer T. Confounding control in a nonexperimental study of STAR\*D data: logistic regression balanced covariates better than boosted CART. *Ann Epidemiol*. 2013;23(4):204-9.