

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E MORTALIDADE EM
PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE: ANALISANDO O PARADOXO DA
OBESIDADE**

MONALISA MARCARINI

Porto Alegre

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E MORTALIDADE EM
PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE: ANALISANDO O PARADOXO DA
OBESIDADE**

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Adolpho Moreira
Faulhaber

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Marcarini, Monalisa

ASSOCIAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E
MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE:
ANALISANDO O PARADOXO DA OBESIDADE / Monalisa
Marcarini. -- 2018.

65 f.

Orientador: Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber.

Coorientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Sepsis. 2. Paradoxo da Obesidade. I. Faulhaber,
Gustavo Adolpho Moreira, orient. II. Boniatti, Márcio
Manozzo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

(Isaac Newton)

BANCA EXAMINADORA

Dra. Luciana Paula Cadore Stefani

Dra. Silvia Regina Rios Vieira

Dra. Natalia Aydos Marcondes

Dr. Leo Sekine

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter iluminado sempre meu caminho e ter me proporcionado chegar até aqui.

Ao meu noivo, Josimar, pelo amor, paciência e incentivo que são fundamentais na minha vida. Obrigado por estar ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus pais, Demétrio e Ivani, por seu amor e apoio incondicionais em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador, Gustavo, por ter confiado em mim e ter me dado a oportunidade de ser sua orientanda, sempre me incentivado e apoiando no caminho correto.

Ao meu coorientador, Márcio, por ter aceitado o desafio de me coorientar, pelos ensinamentos na área médica, e por toda ajuda incansável na elaboração e execução deste projeto.

Aos meus amigos, em especial à Thaiciane, pela ajuda no desenvolvimento desta pesquisa.

A todos os professores que, de algum modo, contribuíram para minha formação.

RESUMO

Introdução: A obesidade está associada ao risco de desenvolvimento de doenças crônicas, sugerindo que estes pacientes poderiam apresentar piores resultados em um ambiente de terapia intensiva. No entanto, a partir de resultados contrários a esta hipótese, surgiu o termo “paradoxo da obesidade”. Avaliar o paradoxo da obesidade em populações específicas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pode ser uma forma de entendermos melhor este fenômeno, especialmente em pacientes com elevada morbimortalidade como os pacientes com sepse. A relação entre índice de massa corporal e mortalidade neste grupo de pacientes é controversa. **Objetivo:** Avaliar a associação do Índice de Massa Corporal (IMC) com a mortalidade hospitalar dos pacientes críticos com sepse e choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, realizado entre dezembro de 2017 a setembro de 2018 na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Incluídos pacientes com sepse ou choque séptico, maiores de 18 anos e permanência mínima de 24 horas na unidade. Os pacientes foram classificados em peso normal, com IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², ou excesso de peso, IMC \geq 25 kg/m². Além de variáveis sociodemográficas e clínicas, foram coletadas doses de fluidos de ressuscitação, de vasopressores e de antibióticos. Os pacientes foram seguidos para determinar tempo de internação e mortalidade na UTI e hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 238 pacientes com idade média de 60,5 \pm 15,9 anos, onde 56,3% eram do sexo masculino e 94,5% apresentaram choque séptico. Do total de pacientes, 111 (46,6%) foram classificados no grupo de peso normal e 127 (53,4%) no grupo com excesso de peso. Em análise univariada, não houve diferença de mortalidade e tempo de permanência na UTI e hospitalar. Na análise multivariada, em modelo ajustado para SAPS 3, índice de Charlson, SOFA e sítio de infecção, excesso de peso associou-se independentemente com menor mortalidade na UTI e hospitalar (p=0,047 e p=0,035, respectivamente). Pacientes com excesso de peso receberam menos cristaloides para ressuscitação volêmica do que os pacientes com IMC normal (p=0,04). A dose de noradrenalina foi significativamente menor no grupo com excesso de peso (p = 0,003). **Conclusão:** Pacientes sépticos com excesso de peso apresentaram menor mortalidade em relação aos pacientes com IMC normal, após ajuste para variáveis confundidoras. Além disso, os pacientes com excesso de peso receberam menores doses de fluido de reposição volêmica e de noradrenalina. **Palavras-chave:** Sepse, choque séptico, excesso de peso, obesidade, doente crítico, mortalidade hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is associated with the risk of developing chronic diseases, suggesting that these patients could present worse results in an intensive care setting. However, from the contrary results to this hypothesis, the term "obesity paradox" has appeared. Evaluating the obesity paradox in specific populations in the Intensive Care Unit (ICU) it may be a better way to understand this phenomenon, especially in patients with high morbidity and mortality, such as patients with sepsis. The relationship between body mass index and mortality in this group of patients is controversial. **Objective:** To evaluate the association of the Body Mass Index (BMI) with the hospital mortality of critically ill patients with sepsis and septic shock in the Intensive Care Unit. **Methods:** Prospective cohort study, conducted between December 2017 and September 2018 in the ICU of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Including patients with sepsis or septic shock, older than 18 years and minimum stay of 24 hours in the unit. Patients were classified as normal weight, with BMI of 18.5 to 24.9 kg / m², or overweight, BMI \geq 25 kg / m². In addition to sociodemographic and clinical variables, doses of resuscitation fluids, vasopressors and antibiotics were collected. The patients were followed to determine length of hospital stay and mortality in the ICU and hospital. **Results:** 238 patients with a mean age of 60.5 ± 15.9 years were included, where 56.3% were male and 94.5% presented septic shock. Of all patients, 111 (46.6%) were classified in the normal weight group and 127 (53.4%) in the overweight group. In univariate analysis, there was no difference in mortality and length of stay in the ICU and hospital. In the multivariate analysis, in the model adjusted for SAPS 3, Charlson index, SOFA and infection site, excess weight was independently associated with lower ICU and hospital mortality ($p = 0.047$ and $p = 0.035$, respectively). Overweight patients have received fewer crystalloids for volume resuscitation than patients with normal BMI ($p = 0.04$). The noradrenaline dose was significantly lower in the overweight group ($p = 0.003$). **Conclusion:** Overweight septic patients have presented lower mortality compared to patients with normal BMI, after adjusting for confounding variables. In addition, overweight patients have received lower doses of fluid replacement fluid and noradrenaline.

Key words: sepsis, septic shock, overweight, obesity, critical illness, hospital mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figuras da revisão da literatura

Figura 1 – Estratégia de busca de referências.....	13
Figura 2 – Principais mecanismos de disfunção orgânica.....	19
Figura 3 – Marco conceitual.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela da revisão da literatura

Tabela 1: Definições de sepse e choque séptico.....	16
--	----

Tabelas do artigo

Tabela 1: Variáveis sociodemográficas e clínicas.....	48
Tabela 2: Desfechos de mortalidade e tempo de internação.....	50
Tabela 3: Análise Multivariada de Mortalidade na UTL.....	51
Tabela 4: Análise Multivariada de Mortalidade Hospitalar.....	52
Tabela 5: Fluídos de Ressuscitação Volêmica e antibióticos.....	53
Tabela 6: Drogas vasoativas.....	56

Tabela do Apêndice do Artigo

Tabela1: Ajustes de dose para terapia antimicrobiana em pacientes muito obesos.....	57
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

DBW: *Dosing Body Weight*

DRC: Doença Renal Crônica

IBW: *Ideal Body Weight*

IC – Intervalo de Confiança

ICU – *Intensive Care Unit*

IMC – Índice de Massa Corporal

IRPA: Insuficiência Respiratória Aguda

HD: Hemodiálise

LILACS - *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

OR – *Odds ratio*

P.C.R. - *Proteína C Reativa*

q-SOFA – *Quick Sequential Organ Failure Assessment*

RR – *Risk Ratio*

SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*

SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM: Ventilação Mecânica;

INDICE

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. EMBASAMENTO TEÓRICO	13
2.1 Estratégia de busca da informação	13
2.2 Unidade de Terapia Intensiva	14
2.3 Seps e Choque Séptico	14
2.3.1 Epidemiologia da seps	16
2.3.2 Fisiopatologia	18
2.4 Paradoxo da obesidade e os reflexos do estado nutricional na doença crítica	19
2.5 Paradoxo da obesidade em pacientes críticos com seps e choque séptico.....	21
2.6 Avaliação nutricional do paciente crítico	22
3. MARCO CONCEITUAL.....	24
4. JUSTIFICATIVA.....	25
5. OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo geral	26
5.2 Objetivos específicos	26
6. HIPÓTESES	27
7. REFERÊNCIAS	28
8. ARTIGO	33
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
10. PERSPECTIVAS FUTURAS	60
11. ANEXOS DA DISSERTAÇÃO	61
11.1 Strobe	61
11.2 Normas da revista	65

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública atualmente e sua incidência está aumentando de forma preocupante, sendo a segunda maior causa de morte evitável no mundo (WHO, 2015). Ela está associada a maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo diabetes melitto, hipertensão arterial, osteoartrite e doença arterial coronariana, em comparação com indivíduos de peso normal, ou seja, com índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 - 24,9kg/m² (ABHYANKAR *et al.*, 2012). Essas informações sugerem que os pacientes obesos criticamente doentes poderiam ter piores resultados, em comparação com pacientes não obesos. Contudo, alguns dados mais recentes sugerem que os pacientes obesos críticos têm desfechos melhores, sendo este fenômeno chamado de “Paradoxo da Obesidade” (PATEL *et al.*, 2016).

No entanto, a expectativa de que a obesidade diminui o risco de mortalidade em doentes críticos ainda não está bem estabelecida na literatura. Alguns estudos mostram que a obesidade está associada a menores taxas de mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (OLIVEROS & VILLAMOR, 2008; HOGUE *et al.*, 2009; HUTAGALUNG *et al.*, 2011; SAKR *et al.*, 2012; PRESCOTT *et al.*, 2014; PEPPER *et al.*, 2016), enquanto outros autores não observaram esta diferença em mortalidade (ALBAN *et al.*, 2006; TREMBLAY & BANDY, 2003; NEWELL *et al.*, 2007; AKINNUSI *et al.*, 2008; MOOCK *et al.*, 2010).

Não está claro porque existem tais resultados díspares sobre a relação obesidade-mortalidade na UTI. Em pacientes com sepse, a influência do estado nutricional também tem sido motivo de investigação (SACKR *et al.*, 2008; WURZINGER *et al.*, 2010; ARABI *et al.*, 2013; KUPERMAN *et al.*, 2013; WACHARASINT *et al.*, 2013; GAULTON *et al.*, 2015; SACKR *et al.*, 2015; PEPPER *et al.*, 2016; NGUYEN *et al.*, 2016; PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS *et al.*, 2016). Alguns destes trabalhos têm demonstrado menor mortalidade em pacientes obesos quando comparados aos pacientes eutróficos (WURZINGER *et al.*, 2010; WASHARASINT *et al.*, 2013; SACKR *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2016). Avaliar o paradoxo da obesidade em populações específica na UTI pode ser uma forma de encontrarmos explicações plausíveis para este fato. A sepse e o choque séptico apresentam uma das principais causas de internação e de mortalidade em unidades de terapia intensiva (SILVA *et al.*, 2004, SALES *et al.*, 2006). Estando esta população entre as mais graves nos cuidados intensivos, averiguar a presença do paradoxo da obesidade entre estes pacientes é uma forma importante para entendermos a relação do excesso de peso com a mortalidade.

2. EMBASAMENTO TEÓRICO

2.1 Estratégia de busca da informação

Para a elaboração deste projeto, foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos nas bases de dados Pubmed/Medline e Lilacs, com os seguintes termos: “Obesity paradox”, “Sepsis OR Septic Shock”, “ICU OR Critical Illness”. Além da base de dados foram buscados artigos nas bibliografias dos artigos encontrados. As combinações encontram-se na figura 1.

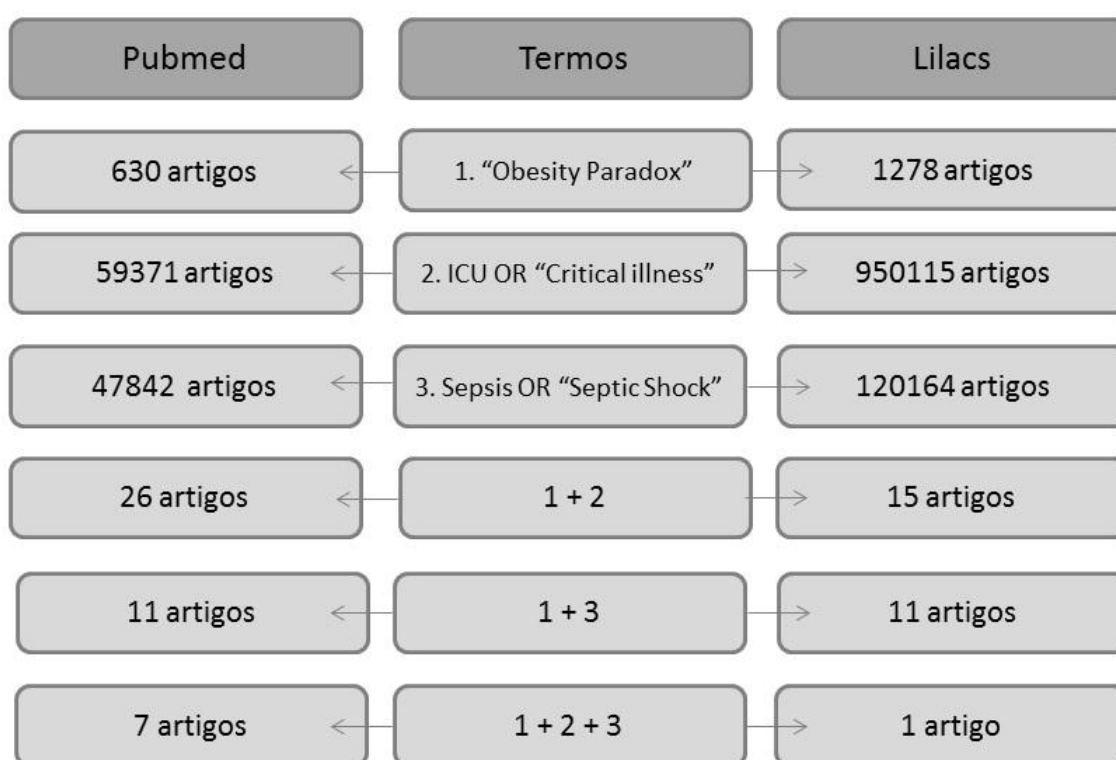


Figura 1. Estratégia de busca de referências.
Fonte: Elaborado pela autora (2018)

2.2 Unidade de Terapia Intensiva

Para McClave *et al.* (2016) a doença grave ou crítica refere-se ao amplo espectro de condições clínicas ou cirúrgicas que apresentam risco à vida e que na maior parte das vezes exige internação em unidade de terapia intensiva. Normalmente ela está integrada a um estado de estresse catabólico em que os pacientes apresentam uma resposta inflamatória sistêmica. Essa resposta está associada a complicações, como aumento da morbidade infecciosa, disfunção de múltiplos órgãos, hospitalização prolongada e mortalidade elevada.

Os pacientes em terapia intensiva podem apresentar instabilidade grave de um ou mais sistemas fisiológicos principais ou podem apresentar alto risco de instabilidade de um destes sistemas. O conhecimento sobre o perfil dos pacientes de terapia intensiva é importante, no intuito de oferecer dados consistentes que permitam um planejamento adequado da assistência à saúde, direcionando as intervenções, dando atenção aos efeitos da terapia, ao prognóstico e aos fatores de risco (FAVARIN & CAMPONOGARA, 2012).

2.3 Seps e Choque Séptico

A seps ficou conhecida por muito tempo como uma resposta inflamatória do hospedeiro a uma infecção, sendo definida pela primeira vez em 1991, na conferência de consenso da American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine, realizada em Northbrook (BONE *et al.*, 1992). Durante a conferência ficou evidente que uma resposta semelhante, ou mesmo idêntica, pode surgir na ausência de infecção, sendo proposta a *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (SIRS) para descrever esse processo inflamatório, independente de sua causa (BONE *et al.*, 1992). A afirmação levantou a hipótese de que a SIRS é desencadeada por infecção localizada ou generalizada, trauma, lesão térmica ou processos inflamatórios estéreis, como pancreatite aguda. A SIRS é considerada presente quando os pacientes têm mais de um dos seguintes achados clínicos: temperatura corporal, $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca, $>90/\text{min}$; hiperventilação evidenciada por uma taxa respiratória $>20/\text{min}$ ou um $\text{Paco}_2 <32\text{mmHg}$; e uma contagem de glóbulos brancos >12.000 células/ μL ou $<4.000/-\mu\text{L}$ (BONE *et al.*, 1992).

As definições gerais introduzidas após esta conferência foram amplamente utilizadas na prática e serviram como base para critérios de inclusão em inúmeros ensaios clínicos de intervenções terapêuticas. No entanto, alguns especialistas neste campo reuniram-se novamente para revisar as evidências e melhorar a compreensão da fisiopatologia da seps (LEVY *et al.*, 2003). A segunda conferência de consenso aconteceu no ano de 2001, em

Washington, onde o principal problema debatido foi a importância de um diagnóstico preciso da sepse à beira do leito. Ao final, o grupo de especialistas concluiu que os conceitos de 1992 para sepse, sepse grave e choque séptico continuavam a ser úteis para clínicos e pesquisadores, observando que não existia nenhuma evidência para suportar qualquer alteração nas definições anteriores (LEVY et al., 2003).

Atualmente, após os avanços na compreensão da fisiopatologia, e a apreciação de que os elementos das definições podem estar desatualizados, imprecisos ou confusos, a Society of Critical Care Medicine e a European Society of Critical Care Medicine promoveram uma nova conferência de consenso e publicaram as novas definições de sepse, conhecidas como Sepsis 3 (SEYMOUR et al., 2016).

A sepse passou a ser descrita como "disfunção de órgãos potencialmente fatais devido a uma resposta de hospedeiro desregulada à infecção". Como muitas outras síndromes, não há um teste de diagnóstico "padrão-ouro" para sepse. A conferência de consenso escolheu vários métodos para avaliar a utilidade dos critérios clínicos candidatos, incluindo clareza, confiabilidade (consistência e disponibilidade), validade do conteúdo (razão biológica e validade do rosto), validade de construção (concordância entre medidas similares), validade de critério (correlação com medidas e resultados estabelecidos), carga e pontualidade (SEYMOUR et al., 2016). O choque séptico foi definido como um subconjunto de sepse em que as anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas subjacentes estão associadas a um maior risco de mortalidade do que a sepse isolada. Pacientes adultos com choque séptico podem ser identificados utilizando os critérios clínicos de hipotensão que requerem terapia vasopressora para manter pressão arterial média de 65mmHg ou maior e com um nível sérico de lactato superior a 2 mmol/L após ressuscitação líquida adequada (SHANKAR HARY et al., 2016).

Segue abaixo as principais alterações nas definições de sepse e choque séptico:

Tabela 1: Definições de sepse e choque séptico

	DEFINIÇÕES ANTIGAS	DEFINIÇÕES NOVAS
SEPSE	SIRS: Temperatura > 38 °C ou < 36°C; Frequência cardíaca > 90bpm; Frequência respiratória > 20 mrm ou PaCO ₂ < 32 mmHg; e leucócitos totais < 4,000 ou > 12,000, ou > 10% de bastões + Suspeita de Infecção	Suspeita / Documentação de Infecção + 2 ou 3 no q-SOFA OU Aumento de 2 ou mais no SOFA
SEPSE GRAVE	Sepse + PAS < 90 ou PAM < 65 Lactato > 2.0 mmol/L RNI > 1.5 ou KTTTP > 60 s Bilirrubina > 2.0 mg/dL Débito Urinário < 0.5 ml/Kg/h por 2h Creatinina > 2.0 mg/dL Plaquetas < 100,000 SaO ₂ < 90% em AA	Definição Excluída
CHOQUE SÉPTICO	Sepse + Sepse grave + Hipotensão mesmo com reanimação volêmica adequada	Sepse + Necessidade de vasopressores para manter PAM > 65 E Lactato > 2 mmol/L após reanimação volêmica adequada

Baseado nos artigos: SINGER et al., 2016, SEYMOUR et al., 2016, SHANKAR HARY et al., 2016, LEVY et al., 2003, BONE et al., 1992.

2.3.1 Epidemiologia da sepse

A sepse representa um grande desafio para os Sistemas de saúde em todo o mundo, pois é a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva não cardiológicas. Estes dados ainda podem estar subestimados, pois muitas vezes a causa de morte é atribuída à patologia de base e não propriamente à sepse (ILAS, 2016).

Um estudo realizado entre 1979 e 2000 mostrou um aumento anual na incidência de sepse de 8,7%, e uma redução na taxa de mortalidade hospitalar de 27,8% para 17,9% durante o período. Mesmo com esta redução, no entanto, o número total de mortes continuou a

umentar (MARTIN et al, 2003). Em outro estudo multicêntrico realizado em 198 UTIs de 24 países na Europa, observou-se que a incidência de sepse foi de 37%, com a mortalidade geral de 24,1%. Nos pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2% e 54,1%, respectivamente (VINCENT et al., 2006). Dremsizov e cols. (2004) analisaram dados hospitalares de admissão nos Estados Unidos e constataram que a sepse é responsável por cerca de 10% do total de admissões em UTIs, totalizando cerca de um milhão de internações e 200 mil mortes por ano. No Brasil, Machado e colaboradores publicaram um estudo em 2017 sobre a prevalência de sepse em uma amostra de varias regiões do país. A prevalência de sepse no dia da pesquisa foi 30,2%, sendo que 56% destes pacientes morreram no hospital.

Frente a estes estudos podemos observar uma elevada incidência de sepse em diversos países ao longo dos anos, podendo ela estar associada ao crescimento da resistência bacteriana, à melhoria do atendimento em emergência que acaba fazendo com que um maior número de pacientes graves sobrevivam ao insulto inicial, ou ainda, ao aumento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos, criando, desta maneira uma população mais suscetível para o desenvolvimento de infecções graves. Além disso, parte deste crescimento pode estar associado ao aumento das notificações, uma consequência da melhor percepção por parte dos profissionais da saúde (ILAS, 2016).

Além da incidência, os custos associados à sepse também são elevados. A estimativa de custo de um paciente com sepse nos Estados Unidos é em torno de 38.000 dólares e na Europa varia de 26.000 a 32.000 dólares (BRUN-BUISSON et al., 2003; LEE et al., 2004). A projeção destes números sugere que entre 20 a 40% dos custos em uma UTI resultam dos cuidados com pacientes sépticos. No Brasil, Sogayar e colaboradores (2008) avaliaram os custos destes pacientes nas unidades de terapia intensiva, encontrando valores aproximados de 10.595 dólares, com um gasto diário médio de 1.028 dólares. Outro dado interessante que foi encontrado no estudo é um custo mais elevado entre os pacientes não sobreviventes, reforçando a associação entre gravidade e custos.

A sepse possui um custo elevado, tanto do ponto de vista econômico como do ponto de vidas perdidas. Como forma de reduzir os números da sepse, Moore e colaboradores (2008) desenvolveram uma ferramenta de triagem em três etapas, com níveis crescentes de tomada de decisões. Após a implementação desta ferramenta, os autores verificaram uma redução da mortalidade por sepse na UTI, concluindo que o tempo para o reconhecimento da sepse está relacionado aos desfechos, ou seja, quanto mais precocemente é descoberta a sepse e iniciada as intervenções adequadas, maiores serão as chances de sobrevivência dos pacientes. O esforço na busca de novas abordagens terapêuticas é fundamental, pois na sepse à medida que

o comprometimento sistêmico avança, a chance de o paciente não sobreviver ao tratamento aumenta. Assim como no infarto ou no acidente vascular cerebral, o diagnóstico e tratamento precoce salvam vidas, ou seja, nestes casos tempo é vida (ILAS, 2016).

2.3.2 Fisiopatologia

A sepse está relacionada a um foco infeccioso, sendo as infecções mais comuns de foco pulmonar, abdominal e urinário. A pneumonia, na maior parte dos estudos realizados, é responsável por metade dos casos de sepse. As infecções ainda podem estar relacionadas a outros focos, como cateteres, abscessos de partes moles, meningites, endocardites, entre outros (ILAS, 2016). A resposta de cada indivíduo à sepse é muito variável, podendo depender da resposta imunológica do paciente, do estado nutricional, da idade e das condições pré existentes de cada paciente (HOTCHKISS & KARL, 2003).

O corpo humano possui mecanismos básicos de defesa, como o desencadeamento de uma resposta do hospedeiro à presença de um agressor infeccioso (ILAS, 2016). Sendo assim, podemos citar três processos que contribuem para a evolução da sepse: foco infeccioso, como agente inicial, a participação das células de defesa envolvidas na resposta imune ou adaptativa e as alterações hemodinâmicas (MORENO, 2005).

Dentro deste processo, que tem o objetivo de combater a agressão infecciosa, a inflamação é uma resposta normal do hospedeiro. Sepse e SIRS são marcadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios (COTRAN, KUMAR & ROBBINS, 2000), que incluem ativação de citocinas, produção de óxido nítrico, radicais livres de oxigênio e expressão de moléculas de adesão do endotélio. Essas ações do organismo tem o intuito de combater a agressão infecciosa, que, se não for controlada, pode atingir a circulação sistêmica, resultando em uma reação generalizada, levando a lesão endotelial difusa, ativação da coagulação e choque séptico (AKIRA & TAKEDA, 2004). A figura 2 esquematiza os principais achados na resposta inflamatória.

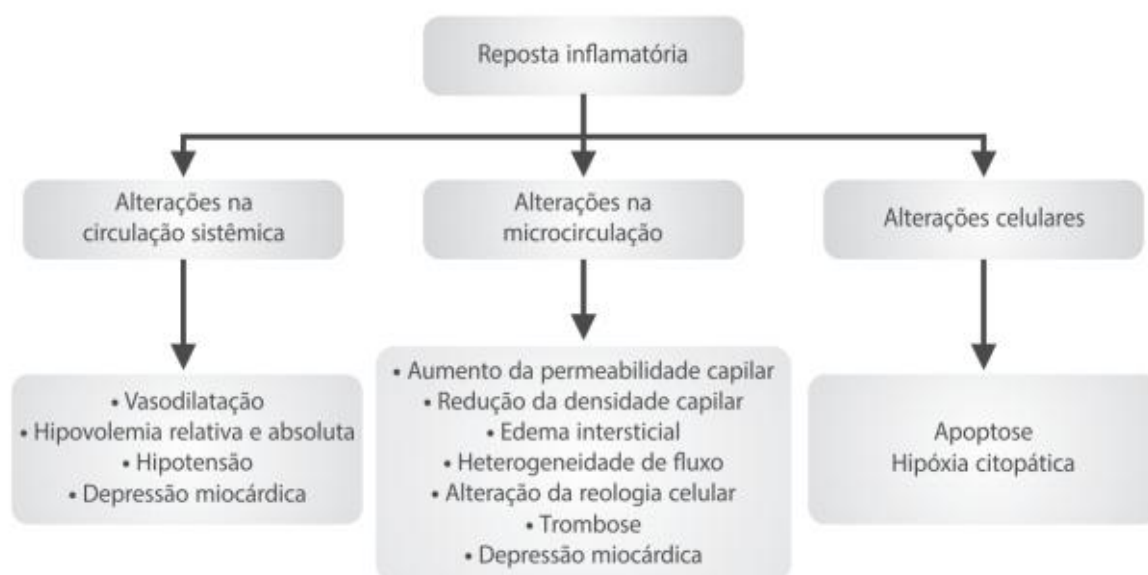


Figura 2: Principais mecanismos de disfunção orgânica.

Fonte: ILAS, 2016.

2.4 Paradoxo da obesidade e os reflexos do estado nutricional na doença crítica

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode atingir graus capazes de afetar a saúde.

O aumento da prevalência da obesidade e seus efeitos tornaram-se uma grande preocupação para os profissionais da área da saúde (HUTAGALUNG *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos quase um terço dos pacientes internados em hospital tem índice de massa corporal acima do peso ou obesidade (FINKIELMAN *et al.*, 2004; WANG & BEYDOUN, 2007; OLIVEROS & VILLAMOR, 2008; AKINNUSI *et al.*, 2008; YANG & COLDITZ, 2015). No Brasil, a prevalência de excesso de peso e a obesidade, em adultos, atingiram 56,9% e 20,8% da população em 2013, respectivamente (IBGE, 2015).

A obesidade está associada a várias comorbidades, alterações fisiológicas, limitações físicas e alterações farmacocinéticas que podem interferir na evolução da doença aguda e impedir e/ou prejudicar a implementação ou eficácia de intervenções nas UTIs (PATEL *et al.*, 2016).

A relação entre o peso corporal e a mortalidade em pacientes críticos é controversa. Algumas metanálises sugerem melhores resultados entre os pacientes obesos criticamente doentes (OLIVEROS & VILLAMOR, 2008; HOGUE *et al.*, 2009). Martino e colaboradores (2011) avaliaram as diferenças de mortalidade na UTI entre obesidade extrema (IMC >40 kg/m²) e IMC normal, usando dados de um grande estudo de nutrição internacional entre

os anos 2007 e 2009. A obesidade extrema teve um menor OR (0,51, 95 % CI 0,27-0,96) para a mortalidade em 60 dias, em comparação com o IMC normal (0,84, IC 95% 0,74-0,94).

A obesidade e a mortalidade na UTI também foram estudadas por Sakr e colaboradores (2012), que realizaram um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico em UTIs da Itália, avaliando 3902 pacientes. Os autores verificaram que a permanência na UTI foi maior nos pacientes com obesidade mórbida (5 [2-12,5] vs 3 [1-9] dias, $p=0,003$) e menor (2 [1-5] vs 3 [1-9] dias, $p=0,006$) nos pacientes com baixo peso em comparação com aqueles de IMC normal. O sobrepeso e a obesidade associaram-se com um risco reduzido de mortalidade na UTI em comparação aos pacientes com peso dentro da normalidade pelo IMC (18,8% e 17,5% vs 22% respectivamente), porém este padrão não esteve presente em todos os subgrupos de pacientes.

Embora os resultados apresentados sejam pertinentes, observamos que em outros estudos a associação entre mortalidade e obesidade foi diferente, não observando menor mortalidade nos pacientes obesos internados (AKINNUSI *et al.*, 2008; MOOCK *et al.*, 2010).

Um estudo sobre a relação do estado nutricional, obesidade e a mortalidade em pacientes em estado crítico foi realizado por Robinson *et al.* (2015), em um hospital de Boston, com 6518 pacientes internados na UTI entre 2004 e 2011. Os autores encontraram que a associação entre IMC e mortalidade por qualquer causa, após o início dos cuidados intensivos, foi modificada pelo estado nutricional e que os pacientes críticos obesos desnutridos tem um aumento significativo na mortalidade de 30 e 60 dias (6,6% e 11,5%), em comparação com aqueles sem desnutrição. O autor afirma que existem poucos dados na literatura sobre pacientes críticos obesos desnutridos e que a avaliação do estado nutricional na UTI pode ser um desafio, o que explicaria a escassez de dados sobre estes pacientes.

O impacto, aparentemente "protetor", da obesidade sobre a mortalidade pode parecer contraditório à sua relação positiva com a permanência na UTI, sendo este um indicador para complicações nesta unidade. Pode-se argumentar que os pacientes desnutridos têm maiores chances de morrer logo após a admissão na UTI e, portanto, têm estadias mais curtas e uma maior mortalidade do que pacientes obesos. Por outro lado, a longa duração da estadia em pacientes obesos, independente de mortalidade, poderia estar relacionada à sua maior dependência de ventilação mecânica devido ao aumento da resistência das vias aéreas, a elasticidade torácica anormal, e a ineficiência dos músculos respiratórios (OLIVEROS & VILLAMOR, 2008).

Não só a prevalência de obesidade e suas doenças relacionadas aumentaram de forma impressionante, mas também a má nutrição parece ser um problema prevalente, e em grande parte não reconhecida, nos pacientes hospitalizados (PLANAS *et al.*, 2004). A desnutrição relacionada com a doença nestes pacientes é um grande problema de saúde pública nos países industrializados e emergentes em todo o mundo, sendo associada com o aumento da morbidade e mortalidade, aumento do tempo de internação, maior frequência de readmissão, e aumento dos custos de cuidados com saúde. Apesar de ser altamente prevalente, é frequentemente subnotificada, e desta forma, subtratada na prática clínica (CORREIA *et al.*, 2016).

2.5 Paradoxo da obesidade em pacientes críticos com sepse e choque séptico

A junção da obesidade com a sepse, duas patologias com um histórico de mortalidade alta entre os seus pacientes (SILVA *et al.*, 2004; SALES *et al.*, 2006; WHO, 2015), deveria ser causa de pior desfecho. Os resultados de alguns estudos, no entanto, é oposto. Tem se verificado uma diminuição na mortalidade de pacientes críticos obesos com sepse ou choque séptico quando comparados aos pacientes eutróficos (WURZINGER *et al.*, 2010; WASHARASINT *et al.*, 2013; SACKR *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2016).

Prescott e colaboradores (2014), em estudo realizado em Michigan com pacientes beneficiários do *Medicare*, demonstraram que a obesidade estava associada à redução da mortalidade entre os pacientes com sepse grave, sendo que a mortalidade de um ano foi de 44,7% em severamente obesos, 46,0% em obesos, 53,1% em pacientes com excesso de peso e 62,0% em pacientes com peso normal. Com o intuito de examinar a associação entre obesidade e resultados de sepse na UTI, Nguyen e colaboradores realizaram em 2016 um estudo de coorte retrospectivo e verificaram que a obesidade foi associada a uma diminuição significativa de 16% na mortalidade dos pacientes com sepse (OR ajustado=0,84; IC95% = 0,81 a 0,88). Esta associação manteve-se significativa à medida que foram examinados subcategorias de sepse, ou seja, sepse como diagnóstico principal, sepse grave e choque séptico. A revisão sistemática e metanálise realizada por Pepper e colaboradores em 2016 avaliou estudos com pacientes adultos que necessitavam de cuidados em UTI. A mortalidade ajustada foi reduzida nos pacientes com IMC entre sobrepeso e obesidade, que possuíam sepse, sepse grave ou choque séptico. A obesidade mórbida não foi associada com redução de mortalidade, porém, surpreendentemente também não foi associada com o aumento da mortalidade nesse estudo.

O mecanismo biológico para o paradoxo da obesidade na mortalidade por sepse pode ser explicado pela supressão da resposta inflamatória em pacientes obesos, porém este é um tema de controvérsia na literatura atual (NGUYEN et al., 2016). Algumas hipóteses se formam para solucionar esta questão. Uma delas é de que com um sistema imunológico comprometido, os pacientes obesos com sepse tendem a ter uma resposta inflamatória menos grave, menos danos nos tecidos, menor choque séptico e, posteriormente, melhor sobrevivência. Além disso, o armazenamento de energia também pode desempenhar um papel na diminuição da mortalidade entre pacientes obesos com necessidade de cuidados intensivos (KASTORINI & PANAGIOTAKOS, 2012).

Além do pré condicionamento inflamatório gerado pela obesidade, outro estudo (ADAMS et al., 2017) observou que os pacientes com choque séptico obesos receberam significativamente menos ressuscitação volêmica de líquidos e doses mais baixas de catecolamina com base em peso, levando ao aumento do uso de terapias adjuntas para obter e manter a pressão arterial média, bem como um tempo maior para alcançar a estabilidade hemodinâmica. Mais estudos são necessários para entender os mecanismos por trás do paradoxo da obesidade na sepse e choque séptico e assim melhorar o tratamento dos pacientes em UTI.

2.6 Avaliação nutricional do paciente crítico

A avaliação nutricional do paciente grave tem como objetivo estimar o risco de mortalidade e morbidade da desnutrição, identificando e individualizando as suas causas e consequências, com indicação e intervenção mais precisa daqueles pacientes com maior possibilidade de beneficiar-se do suporte nutricional. Pressupõe, ainda, o acompanhamento e monitorização da eficácia da terapêutica nutricional (MONTEJO GONZALEZ *et al.*, 2006).

O exame físico e a antropometria fornecem informações importantes ao se avaliar o estado nutricional do paciente. A entrevista e o exame físico inicial proporcionam um contato com o paciente que não pode ser reproduzido em números por testes de laboratórios. Realizados de forma sistêmica e progressiva, ambos tem como objetivo determinar as condições nutricionais do paciente, aconselhando-se realizá-los semanalmente (MAICA & SCHWEIGERT, 2008).

Avaliar o estado nutricional é importante para que medidas possam ser aplicadas na prevenção e tratamento da desnutrição (KRUIZENGA et al., 2005). Em outro estudo de coorte retrospectivo realizado com 709 pacientes adultos selecionados aleatoriamente de 25 hospitais brasileiros, os resultados mostraram que os pacientes subnutridos tinham

significativamente incidência elevada de complicações, aumento de mortalidade, maior tempo de internação e maiores custos hospitalares quando comparados com os pacientes bem nutridos (CORREIA & WAITZBERG, 2003).

Crítérios para detectar o risco nutricional na admissão e durante a permanência no hospital são necessários e devem ser implementados nos procedimentos de rotina hospitalar, uma vez que a depleção nutricional pode ocorrer durante a internação (DUCHINI et al., 2010). A triagem nutricional e a Avaliação Subjetiva Global (ASG) são instrumentos validados para detectar o risco nutricional de pacientes hospitalizados, permitindo a intervenção nutricional precoce, mesmo nos indivíduos eutróficos, sendo a ASG, principalmente eficaz para identificar a presença de desnutrição (VEROTTI *et al.*, 2012).

O Nutritional Risk Screening (NRS) de 2002 é um instrumento de triagem nutricional que inclui pacientes clínicos e cirúrgicos no âmbito hospitalar, além de englobar a idade dos pacientes. Por ser aplicado independente da doença, ele é um dos instrumentos mais recomendados para triagem hospitalar. O NRS adiciona uma classificação de gravidade da doença, cujo objetivo é contemplar o aumento das necessidades de nutrientes. Inclui também quatro perguntas na pré-triagem, que é recomendada para uso em locais com pacientes de baixo risco. O NRS 2002 também adiciona a idade avançada (≥ 70 anos) como fator de risco. Ele utiliza uma pontuação variável entre 0 e 6, quando o resultado da somatória é maior ou igual a três pontos, o paciente é classificado como em risco de desnutrição. Ao final, sugere a indicação de intervenção de nutrição para os pacientes desnutridos. O NRS 2002 é recomendado pela European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASBRAN, 2014).

O IMC foi descrito por Adolphe Quetelet, em 1832, após concluir que, à exceção do crescimento após o nascimento e na puberdade, o peso aumenta segundo a altura ao quadrado (EKNOYAN, 2008). Contudo o IMC, apresenta falhas importantes como não levar em consideração a idade, sexo, etnia e massa muscular (JACKSON et al., 2002).

O Índice de massa corporal tem sido comumente usado para identificar pacientes graves, que podem estar em risco de desnutrição, contudo ele não consegue distinguir tecidos específicos, como o músculo esquelético. O excesso de adiposidade na admissão ou utilização de fluídos durante a hospitalização podem acabar mascarando a baixa musculosidade ou atrofia muscular (PARIS *et al.*, 2016). A ausência de correlação entre o IMC de um indivíduo e a sua verdadeira composição corporal poderá constituir um fator significativo para a justificativa do paradoxo da obesidade (CANELAS, 2015).

3. MARCO CONCEITUAL

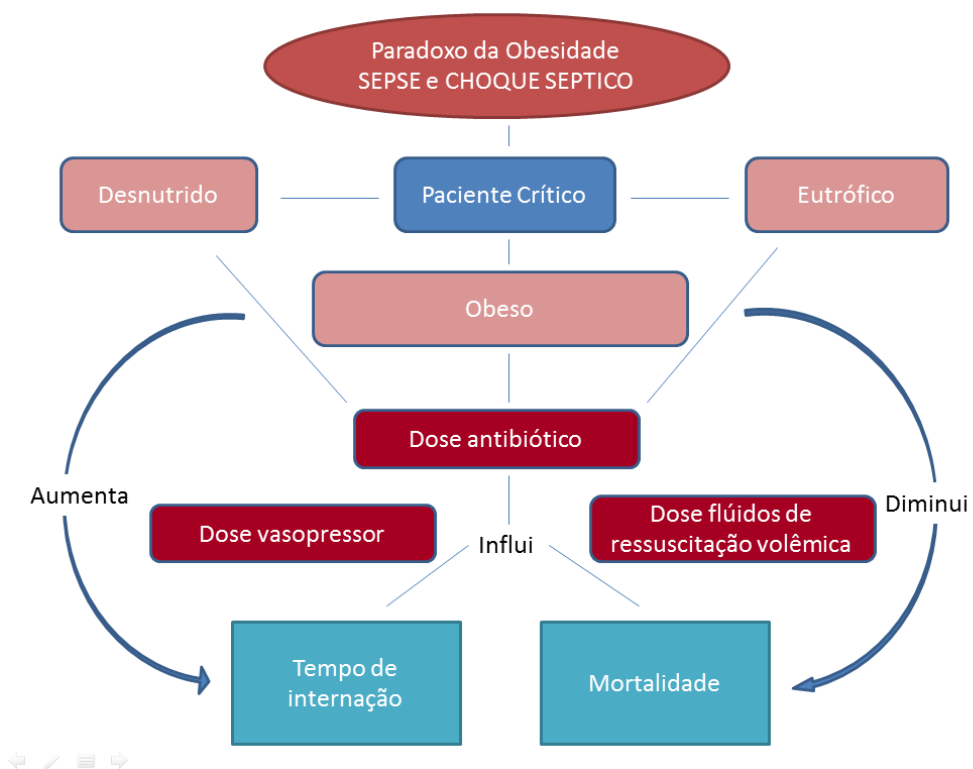


Figura 3: Marco conceitual do paradoxo da obesidade em pacientes com sepse e choque séptico

4. JUSTIFICATIVA

A elaboração deste projeto se dá frente a escassez de trabalhos sobre a influência do IMC nos resultados de sepse na UTI. Os estudos que abordaram este assunto relataram resultados mistos e inconclusivos sobre a morbimortalidade do paciente séptico na UTI, deixando dúvidas sobre as principais causas do “paradoxo da obesidade na sepse e choque séptico”, e limitando a orientação sobre os cuidados adequados para estes pacientes.

Este estudo busca obter mais respostas sobre o assunto e esclarecer o quanto o estado nutricional de pacientes críticos sépticos se relaciona aos desfechos clínicos encontrados no ambiente de terapia intensiva, identificando quanto o fenômeno do “paradoxo da obesidade na sepse” pode interferir nos desfechos dos pacientes internados.

5. OBJETIVOS

Apresentam-se, a seguir, os objetivos propostos para o estudo:

5.1 Objetivo geral

Avaliar a associação do IMC com a mortalidade hospitalar dos pacientes críticos com sepse e choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva.

5.2 Objetivos específicos

- Verificar a associação do IMC com a mortalidade na UTI
- Comparar a dose de vasopressores e quantidade de fluídos de ressuscitação volêmica entre os pacientes eutróficos e os pacientes com excesso de peso;
- Avaliar o tempo de internação na UTI e hospitalar de acordo com o IMC dos pacientes;
- Comparar a dose de antibiótico utilizada nos pacientes com excesso de peso e nos pacientes eutróficos;

6. HIPÓTESES

- Pacientes com excesso de peso apresentam menor mortalidade do que os pacientes eutróficos com sepse e choque séptico;
- O uso de vasopressor e de fluídos de ressuscitação volêmica difere em pacientes com excesso de peso e eutróficos;
- Pacientes com excesso de peso recebem subdoses de antibióticos;

7. REFERÊNCIAS

- Abhyankar, S, Leishear K, Callaghan FM, Demner-Fushman D, McDonald CJ. Lower short- and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Critical Care* 2012, 16:R235.
- Adams C, Tucker C, Allen B, McRae A, Balazh J, Horst S, et al. Disparities in hemodynamic resuscitation of the obese critically ill septic shock patient. *C. Journal of Critical Care*. 2017;37:219–223.
- 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.
- Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 4:499, 2004.
- Alban RF, Lyass S, Margulies DR, Shabot MM. Obesity does not affect mortality after trauma. *Am Surg* 2006; 72:966–969.
- Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R72.
- ASBRAN, Associação Brasileira de Nutrição; Marcia Samia Pinheiro Fidelix. Manual Orientativo: Sistematização do Cuidado de Nutrição. 2014.
- Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1992;20:724–6.
- Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1464-71. PubMed PMID: 12856120.
- Canelas JDA. O paradoxo da obesidade e as suas implicações clínicas. (Dissertação de mestrado) Porto: Universidade do Porto. 2015.
- Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2016: 1-10.
- Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*. 2003; 22(3): 235–239.
- Cotran RS, Kumar V E Robbins SL. Robbins – Patología Estructural e Funcional. Rio de Janeiro:Guanabara-Koogan, 2000.
- Dremsizov TT, Kellum JA, Angus DC. Incidence and definition of sepsis and associated organ dysfunction. *Int J Artif Organs*. 2004 May; 27 (5):352-9.

Duchini L, Jordão AA, Brito TT, Diez-Garcia RW. Avaliação e monitoramento do estado nutricional de pacientes hospitalizados: uma proposta apoiada na opinião da comunidade científica. *Rev Nutr.* 2010; 23(4):513-522.

Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - The average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):47-51.

Favarin SS, Camponogara S. Perfil dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário. *Rev Enferm UFSM.* 2012; 2(2):320-329.

Finkielman JD, Gajic O, Afessa B. Underweight is independently associated with mortality in post-operative and non-operative patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study. *BMC Emerg Med.* 2004;4(1):3.

Gaulton TG, Marshall MacNabb C, Mikkelsen ME, Agarwal K, Sante SC, Shah CV, Gaieski DF. A retrospective cohort study examining the association between BMI and mortality in severe sepsis. *Internal and emergency medicine. Intern Emerg Med.* 2015;10(4):471–9.

Hogue Jr CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1152–70.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9;348(2):138-50.

Hutagalung R, Marques J, Kobylka K, Zeidan M, Kabisch B, Brunkhorst F, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37:1793–1799.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015.

ILAS, Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Brasília: CFM, 2015.

Jackson A, Stanforth P, Gagnon J, Rankinen T, Leon A, Rao D, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:789–796.

Kastorini CM, Panagiotakos DB. The obesity paradox: methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence - new insights. *Maturitas.* 2012; 72: 220-4.

Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wierdsma NJ, Van Bokhorst-de Van Der Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr.* 2005; 24(1):75-82.

Kuperman EF, Showalter JW, Lehman EB, Leib AE, Kraschnewski JL. The impact of obesity on sepsis mortality: a retrospective review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:377.

Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):981-5. PubMed PMID: 15071389.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6.

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, ET AL. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017.

Maica AO; Schweigert ID. Nutritional assessment of the severely ill patient. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2008, 20 (3): 286-295.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546- 1554.

Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, Suratt BT and Heyland DK. Extreme Obesity and Outcomes in Critically Ill Patients. *Chest*. 2011 Nov; 140(5): 1198–1206.

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159–211.

Montejo Gonzalez JC, Culebras-Fernandez JM, Garcia de Lorenzo y Mateos A. Recomendaciones para la valoración nutricional del paciente crítico. *Rev. méd. Chile*. 2006; 134(8): 1049-1056.

Moock M, Mataloun SE, Pandolfi M, Coelho J, Novo N, Compri PC. O impacto da obesidade no tratamento intensivo de adultos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22(2):133-137.

Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma*. 2009;66:1539-1546.

Moreno, S. E. Papel da IL-12, IL-18, IFN-, do PAF e da molécula de adesão ICAM-1 na fisiopatologia da sepse polimicrobiana. 2005. 163f. Tese (Doutorado em Farmacologia). Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto.

Newell MA, Bard MR, Goettler CE, Toschlog EA, Schenarts PJ, Holbert D, et al. Body mass index and outcomes in critically injured blunt trauma patients: Weighing the impact. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:1056–1061.

Nguyen AT, Tsai C-l, Hwang L-y, Lai D, Markham C, Patel B. Length of Stay and Hospital Cost among Patients with Sepsis: A Nationwide Inpatient Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(4): e0154599.

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.

Papadimitriou-Olivgeris M, Aretha D, Zotou A, Koutsileou K, Zbouki A, Lefkaditi A, ET AL. The Role of Obesity in Sepsis Outcome among Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *BioMed Research International*. 2016:5941279.

Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R, et al. Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study): A Prospective Multicenter Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016: 20(10).

Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The Critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18:45.

Pepper DJ, Sun J, Welsh J, Cui X, Suffredini AF, Eichacker PQ. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016; 20:181.

Planas M, Audivert S, Plerez-Portabella C, Burgos R, Puiggriós C, Casanelles JM, et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clinical Nutrition (2004)* 23: 1016–1024.

Prescott HC, Chang VW, O'Brien Jr JM, Langa KM, Iwashyna TJ. Obesity and 1-year outcomes in older Americans with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1766–74.

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. *Critical Care Med*. 2015; 43(1): 87-100.

Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG; Pellis T, Wittebole X, et al. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: results from the intensive care over nations audit. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2623–32.

Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, et al. Being overweight or obese is associated with decreased mortality in critically ill patients: A retrospective analysis of a large regional Italian multicenter cohort. *Journal of Critical Care*. 2012; 27: 714–721.

Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, Artigas A, et al. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34(11):1999–2009.

Sales JALJ, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MDD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006; 18: 9-17.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis - For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774.

Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. For the Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock - For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787.

Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004; 8 (4): R251- R260.

Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425-34.

Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest*. 2003; 123:1202–1207.

Verotti CCG, Torrinhas RSMM, Cecconello I, Waitzberg DL. Selection of top 10 Quality indicators for nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(2): 261-267.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53.

Wacharasint P, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. *Crit Care*. 2013;17(3):R122.

Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States—gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6–28.

World Health Organization - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization; 2000.

World Health Organization – WHO. Overweight and obesity. Geneva: World Health Organization. 2015.

Wurzinger B, Dünser MW, Wohlmuth C, Deutinger MC, Ulmer H, Torgersen C, et al. The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study. *Win Klin Wochenschr*. 2010;122(1–2):31–6.

Yang L, Colditz GA. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007–2012. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1412–3.

8. ARTIGO

EXCESSO DE PESO ESTÁ ASSOCIADO À MENOR MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

EXCESS OF WEIGHT IS ASSOCIATED WITH LESS MORTALITY IN SEPTIC PATIENTS: A STUDY OF PROSPECTIVE COURT

Monalisa Marcarini¹, Thaiciane Grassi², Márcio Manozzo Boniatti³, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Alimentação e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

³Centro de Terapia Intensiva Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor para correspondência:

Monalisa Marcarini

Telefone: (54) 99148-6590

Email: marc.mona@hotmail.com

Avenida Veneza, 142 – Bairro Medianeira, Farroupilha/RS

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Running title: Excesso de peso está associado à menor mortalidade na sepse

Resumo

Objetivo: avaliar a associação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e mortalidade hospitalar em pacientes críticos com sepse. **Métodos:** Estudo prospectivo e observacional, realizado entre dezembro de 2017 a setembro de 2018 na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Incluídos pacientes com sepse ou choque séptico, maiores de 18 anos e permanência mínima de 24 horas na UTI. Os pacientes foram classificados em peso normal, com IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², ou excesso de peso, IMC >25 kg/m². **Resultados:** Incluídos 238 pacientes com idade média de 60,5 ± 15,9 anos, onde 56,3% eram do sexo masculino e 94,5% apresentaram choque séptico. Do total de pacientes, 111 (46,6%) foram classificados no grupo de peso normal e 127 (53,4%) no grupo com excesso de peso. Em análise univariada, não houve diferença de mortalidade e tempo de permanência na UTI e hospitalar. Na análise multivariada, em modelo ajustado para SAPS 3, índice de Charlson, SOFA e sítio de infecção, excesso de peso associou-se independentemente com menor mortalidade na UTI e hospitalar. Pacientes com excesso de peso receberam menos cristaloides para ressuscitação volêmica do que os pacientes com IMC normal (p=0,04). A dose de noradrenalina foi significativamente menor no grupo com excesso de peso (p = 0,003). **Conclusões:** Pacientes sépticos com excesso de peso apresentam menor mortalidade em relação aos com IMC normal, após ajuste para variáveis confundidoras. Além disso, os pacientes com excesso de peso receberam menores doses de fluido de reposição volêmica e de noradrenalina.

Palavras-chave: Sepse, choque séptico, excesso de peso, obesidade, doente crítico, mortalidade hospitalar.

INTRODUÇÃO

A relação entre obesidade e mortalidade de pacientes críticos ainda é controversa. Alguns estudos relataram maiores taxas de mortalidade entre pacientes obesos^{1,2}, enquanto estudos recentes encontraram menor mortalidade em obesos do que em pacientes com peso normal na UTI^{3,4,5}, um fenômeno referido como o “paradoxo da obesidade” [6]. A maioria dos estudos incluiu uma população heterogênea de pacientes obesos graves ou que não apresentou ajuste para os principais fatores de confusão^{7,8}.

Avaliar o paradoxo da obesidade em populações específicas na UTI pode ser uma forma de encontrarmos explicações plausíveis para este fato. Sepsé é uma das principais causas de internação e de mortalidade em unidades de terapia intensiva^{9,10}. Meta-análise recente sugeriu que pacientes sépticos com excesso de peso apresentam menor mortalidade em relação aos pacientes com peso normal¹¹. No entanto, os estudos incluídos eram retrospectivos, incluíam pacientes críticos gerais ou haviam sido desenhados com outro objetivo. Assim, permanece controversa a associação entre excesso de peso e desfecho de pacientes com sepsé. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre Índice de Massa Corporal e mortalidade hospitalar em pacientes críticos com sepsé.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo prospectivo e observacional, realizado no período de dezembro de 2017 a setembro de 2018 na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O hospital possui 34 leitos de UTI geral e apresenta uma média de 30 mil internações por ano. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 78263617.7.0000.5327). Foram incluídos pacientes com sepse ou choque séptico, classificados de acordo com as definições do *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3)^{12,13}, maiores de 18 anos e com permanência mínima de 24 horas na UTI. Os critérios de exclusão foram pacientes gestantes, com amputação de algum membro ou que apresentassem IMC abaixo de 18,5kg/m². Os dados coletados foram idade, sexo, peso, altura, IMC, SAPS 3, SOFA, Índice de Charlson, sitio de infecção, proteína C reativa, lactato, necessidade de terapia de substituição renal, terapia nutricional, uso de ventilação mecânica, uso de fluídos de ressuscitação volêmica, vasopressores e antibióticos.

A obesidade foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde¹⁴ para o Índice de Massa Corporal. Os pacientes foram classificados em peso normal, com IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², ou excesso de peso, IMC ≥ 25 kg/m². Foram calculados o peso ideal (*ideal body weight*, IBW) e o peso ajustado para a dosagem de antimicrobianos (*dosing body weight*, DBW). As fórmulas utilizadas encontram-se no apêndice.

As doses de fluídos de ressuscitação volêmica foram coletadas nas primeiras 24 horas da sepse ou choque séptico (em ml e ml/kg de peso atual), bem como as doses de vasopressores, sendo registrada a dose máxima administrada neste período (em mcg/kg/minuto). As doses de antibióticos foram documentadas por dose total e dose por kg de DBW no primeiro dia de uso. Os pacientes foram seguidos para determinar tempo de internação e mortalidade na UTI e no hospital.

Análise Estatística

As variáveis foram expressas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil. O nível de significância adotado foi de 0,05. O teste t foi aplicado para amostras independentes quando a distribuição dos dados foi normal e teste Mann-Whitney para distribuição assimétrica. Para verificar a relação entre as proporções de mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar entre os grupos foi realizada uma regressão logística com o grupo de peso normal como referencia, ajustando as variáveis com base em plausibilidade biológica. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa de computador SPSS versão 22.0.

RESULTADOS

Foram elegíveis para o estudo 271 pacientes, destes 14 foram excluídos por apresentarem IMC abaixo de $18,5\text{kg/m}^2$, sete pacientes permaneceram menos de 24 horas na UTI, seis não aceitaram participar do estudo, cinco eram menores de 18 anos, uma era gestante e um paciente apresentava amputação de membro inferior. Restando 238 pacientes no final do estudo, com idade média de $60,5 \pm 15,9$ anos, onde 134 (56,3%) eram do sexo masculino e 225 (94,5%) apresentaram choque séptico. Do total de pacientes da amostra, 111 (46,6%) foram classificados no grupo de peso normal e 127 (53,4%) no grupo com excesso de peso. A tabela 1 mostra as variáveis sociodemográficas e clínicas, sendo os dois grupos bastante homogêneos, exceto por uma maior prevalência de mulheres no grupo de excesso de peso. Com relação aos desfechos, em análise univariada, não houve diferença de mortalidade e de tempo de permanência na UTI e hospitalar (Tabela 2). Na análise multivariada, em modelo ajustado para SAPS 3, índice de Charlson, SOFA e sítio de infecção, excesso de peso associou-se independentemente com menor mortalidade na UTI e hospitalar (Tabelas 3 e 4).

Pacientes com excesso de peso receberam menos cristaloides (em ml/kg de peso atual) para ressuscitação volêmica do que os pacientes com IMC normal ($p=0,04$) (Tabela 5). A dose de noradrenalina também foi significativamente menor no grupo com excesso de peso ($p=0,003$) (Tabela 6). Na tabela 5 estão descritos os antibióticos que foram utilizados em pelo menos um paciente de cada grupo.

DISCUSSÃO

Nós encontramos que pacientes sépticos com excesso de peso apresentam menor mortalidade na UTI e hospitalar em comparação a pacientes com IMC normal. Este é o primeiro estudo de coorte prospectivo desenhado com este objetivo. Além disso, verificamos que os pacientes com excesso de peso receberam menores doses de cristalóide e de vasopressor.

A associação de IMC e mortalidade em pacientes sépticos é controversa. Dos cinco estudos que incluíram apenas pacientes com sepse, dois verificaram menor mortalidade entre os obesos^{15,16} e os demais não verificaram associação significativa^{17,18,19}. Além disso, são estudos retrospectivos ou análises secundárias de estudos desenhados com outro objetivo. Uma meta-análise¹¹ recente verificou menor mortalidade entre os pacientes com sobrepeso e obesos. Alguns estudos incluídos na análise, entretanto, eram com pacientes críticos gerais, e não apenas sépticos. Nosso estudo é o primeiro estudo prospectivo desenhado com o objetivo de verificar a associação entre IMC e mortalidade nesta população. Nós optamos por agrupar os pacientes com excesso de peso (sobrepeso, obesidade, obesidade mórbida), pois alguns estudos verificaram associação já a partir de sobrepeso, e não apenas com obesidade^{19,20}.

Com relação ao sítio de infecção, Arabi e colaboradores¹⁹ verificaram que pacientes obesos apresentaram mais infecções de foco cutâneo e de tecidos moles. Não encontramos diferenças significativas em sítio de infecção entre os grupos. Os principais sítios de infecção do nosso estudo estão de acordo com os resultados encontrados em outros estudos^{21,22,23,24,25}.

A administração de fluidos de ressuscitação volêmica é a principal medida sugerida pelas diretrizes da campanha de Sobrevivência a Sepse de 2018²⁶, sendo recomendado que inicie imediatamente após o diagnóstico, com a prescrição inicial de pelo menos 30 ml/kg de cristalóide. No nosso estudo encontramos doses totais de fluidos de ressuscitação volêmica

semelhantes entre os grupos. Quando avaliamos a dose administrada por kg de peso em 24 horas, no entanto, verificamos que os pacientes com excesso de peso receberam doses menores em comparação aos com IMC normal (14,20ml/kg e 17,71ml/kg, respectivamente; $p=0,04$). Resultados semelhantes são apresentados no estudo de Arabi e colaboradores¹⁹, onde eles observaram doses totais similares de fluidos de ressuscitação, sendo administradas independente do IMC, e, diferenças significativas quando as doses foram divididas pelo peso dos pacientes. Em outro estudo²⁷, os pacientes com choque séptico obesos, também receberam significativamente menos ressuscitação volêmica, além de doses menores de catecolaminas, levando ao aumento do uso de terapias adjuntas para manter a pressão arterial média, bem como um tempo maior para alcançar a estabilidade hemodinâmica. Esta discrepância nos volumes de fluidos administrados entre pacientes com peso normal e excesso de peso pode estar relacionado à prática clínica de rotina, que é a administração de bolus de 500ml, independente do peso corporal. Outro ponto relevante foi que a quantidade de fluido administrado foi aproximadamente 50% da dose de 30ml/kg recomendada. Possivelmente a prática de ressuscitação volêmica seja diferente para pacientes com sepse admitidos na UTI em relação aos pacientes da emergência. Outra explicação pode ser a discussão sobre as evidências para esta recomendação, com alguns autores defendendo a ideia de que “menos é mais” na ressuscitação volêmica^{28,29,30}.

Com relação aos vasopressores, os pacientes com excesso de peso receberam dose menor de noradrenalina. Na prática clínica, a administração de vasopressores pode ser baseada no peso do paciente durante a administração inicial, e posteriormente a dose vai ser consistente com a pressão arterial que o paciente apresentar. Apesar de existir estratégias de dosagem de noradrenalina baseadas em peso, não parece haver diferença no tempo para atingir a meta de pressão arterial sistêmica entre estas e as estratégias não baseadas em peso^{25,31}.

Diversos estudos trazem conclusões diferentes sobre o paradoxo da obesidade. Em nossos resultados encontramos, além da mortalidade menor nos pacientes com excesso de peso, doses de fluidos de ressuscitação volêmica e de vasopressores menores neste grupo de pacientes. Com estes resultados poderíamos sugerir que o tratamento realizado influenciou no desfecho final dos pacientes. Porém o paradoxo da obesidade vem ocorrendo não apenas em pacientes sépticos, mas também em pacientes críticos no geral^{3,32,33,34} e que não recebem este tipo de terapia, deixando esta explicação duvidosa. Outras hipóteses surgiram para explicar esta associação. Uma delas é de que com um sistema imunológico comprometido, os pacientes obesos com sepse tendem a ter uma resposta inflamatória menos grave, menos danos nos tecidos, menor instabilidade hemodinâmica e, subsequentemente, maior sobrevida. Além disso, o armazenamento de energia também pode desempenhar um papel na diminuição da mortalidade entre pacientes obesos com necessidade de cuidados intensivos³⁵.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo unicêntrico, com um número pequeno de pacientes, o que dificulta a generalização dos resultados. Em segundo lugar, nós não verificamos o tempo para início do antibiótico e se estava adequado de acordo com resultados microbiológicos, duas variáveis que podem interferir no desfecho dos pacientes. Por fim, nossa avaliação foi baseada no IMC, sem avaliação de estado nutricional. Robinson e colaboradores³⁶ verificaram que a associação entre IMC e mortalidade por qualquer causa foi modificada pelo estado nutricional e que os pacientes críticos obesos desnutridos tinham um aumento significativo na mortalidade de 30 e 60 dias, em comparação com aqueles sem desnutrição. Existem poucos dados na literatura sobre pacientes críticos obesos desnutridos, além de ser um desafio realizar a avaliação do estado nutricional na UTI, o que explicaria a escassez de dados sobre estes pacientes.

CONCLUSÃO

Nós verificamos que pacientes sépticos com excesso de peso apresentam menor mortalidade em relação aos com IMC normal, após ajuste para variáveis confundidoras. Além disso, os pacientes com excesso de peso receberam menores doses de fluido de reposição volêmica e de noradrenalina. Este é o primeiro estudo de coorte prospectivo a demonstrar a existência do paradoxo da obesidade nesta população. Estudos maiores e multicêntricos são necessários para confirmar estes achados e para tentar esclarecer os mecanismos responsáveis por este fenômeno.

REFERÊNCIAS

1. Nasraway Jr. SA, Albert M, Donnelly AM, Ruthazer R, Shikora SA and Saltzman E. Morbid obesity is an independent determinant of death among surgical critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 2006; 34(4): 964–970.
2. Bercault N, Boulain T, Kuteifan K, Wolf M, Runge I and Fleury JC. Obesity-related excess mortality rate in an adult intensive care unit: a risk-adjusted matched cohort study. *Critical Care Medicine*. 2004; 32 (4): 998–1003.
3. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, et al. Being overweight or obese is associated with decreased mortality in critically ill patients: A retrospective analysis of a large regional Italian multicenter cohort. *Journal of Critical Care*. 2012; 27: 714–721.
4. Abhyankar, S, Leishear K, Callaghan FM, Demner-Fushman D, McDonald CJ. Lower short- and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Critical Care* 2012, 16:R235.
5. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The Critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18:45.
6. Dickerson, RN, “The obesity paradox in the ICU: real or not?” *Critical Care*. 2013; 17(3) 154.
7. 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.
8. 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.

9. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004; 8 (4): 251-260.
10. Sales JALJ, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MDD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006; 18: 9-17.
11. Pepper DJ, Sun J, Welsh J, Cui X, Suffredini AF, Eichacker PQ. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016; 20:181.
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis - For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774.
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. For the Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock - For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787.
14. World Health Organization - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization; 2000.
15. Wacharasint P, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. *Crit Care*. 2013;17(3):R122.

16. Nguyen AT, Tsai C-l, Hwang L-y, Lai D, Markham C, Patel B. Length of Stay and Hospital Cost among Patients with Sepsis: A Nationwide Inpatient Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(4): e0154599.
17. Wurzinger B, Dünser MW, Wohlmuth C, Deutinger MC, Ulmer H, Torgersen C, et al. The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study. *Win Klin Wochenschr*. 2010;122(1–2):31–6.
18. Adamzik, M, Frey, UH, Möhlenkamp, S, Scherag, A, Waydhas, C, et al. Aquaporin 5 Gene Promoter 1364A/C Polymorphism associated with 30-day Survival in Severe Sepsis. *Anesthesiology*. 2011;114(4):912-917.
19. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R72.
20. Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG; Pellis T, Wittebole X, et al. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: results from the intensive care over nations audit. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2623–32.
21. Angus DC, WT Linde-Zwirble, J Lidicker, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiologia da sepse grave nos Estados Unidos: análise da incidência, desfecho e custos associados ao tratamento. *Crit Care Med* 2001 ; 29: 1303 – 1310.
22. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcome of infection in intensive care units. *JAMA* 2009 ; 302: 2323 – 2329.
23. Lagu T, MB Rothberg, MS Shieh, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States from 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012 ; 40: 754-756.

24. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012 ; 366: 2055-2064.
25. Vadie N, Daley MJ, Murthy MS and Shuman CS. Impact of Norepinephrine Weight-Based Dosing Compared With Non-Weight-Based Dosing in Achieving Time to Goal Mean Arterial Pressure in Obese Patients With Septic Shock. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (3): 194-202.
26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;43(3):304-377.
27. Adams C, Tucker C, Allen B, McRae A, Balazh J, Horst S, et al. Disparities in hemodynamic resuscitation of the obese critically ill septic shock patient. *C. Journal of Critical Care*. 2016; 37:219–223.
28. Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251.
29. Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al: Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30:97–101.
30. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, et al: Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016; 34:2122–2126.
31. Radosevich JJ, Patanwala AE, Erstad B. Dosagem de noradrenalina em pacientes obesos e não obesos com choque séptico. *Sou J Crit Care*. 2016 jan; 25 (1): 27-32. doi: 10.4037 / ajcc2016667.
32. 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.

33. Hogue Jr CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009; 35(7):1152–70.
34. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, Suratt BT and Heyland DK. Extreme Obesity and Outcomes in Critically Ill Patients. *Chest.* 2011 Nov; 140(5): 1198–1206.
35. Kastorini CM, Panagiotakos DB. The obesity paradox: methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence - new insights. *Maturitas.* 2012; 72: 220-4.
36. 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. *Critical Care Med.* 2015; 43(1): 87-100.

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1: Variáveis sociodemográficas e clínicas

Variável	Eutrofia	Excesso de peso	P valor
	18,5 - 24,9 n=111	≥25 n=127	
Sexo, masculino, n (%)	72 (64,9)	62 (48,8)	0,013
Idade, mediana (IIQ)	62,0 (45,0 – 71,0)	63,0 (57,0 – 73,0)	0,141
Ventilação Mecânica	89 (80,2)	104 (81,9)	0,737
Índice Charlson, mediana (IIQ)	2,0 (1,0 – 4,0)	3,0 (1,0 – 5,0)	0,110
SAPS3, média ± DP	69,1 ± 15,2	70,5 ± 12,6	0,442
SOFA, mediana (IIQ)	8,0 (5,0 – 11,0)	8,0 (5,0 – 11,0)	0,966
Unidade Procedência, n (%)			0,255
Emergência	37 (33,3)	49 (38,6)	
Enfermaria	52 (46,8)	44 (34,6)	
Bloco Cirúrgico	17 (15,3)	28 (22,0)	
Outro	5 (4,5)	6 (4,7)	
Motivo da Internação UTI, n (%)			0,818
Choque séptico	90 (81,1)	98 (77,2)	
IRPA	8 (7,2)	10 (7,9)	
Pós Parada Cardiorrespiratória	1 (0,9)	3 (2,4)	
Pós operatório	3 (2,7)	6 (4,7)	
Outro	9 (8,1)	10 (7,9)	
Sítio da Infecção, n(%)			0,164
Pulmonar	52 (46,8)	52 (40,9)	

Abdominal	28 (25,2)	35 (27,6)	
Urinário	16 (14,4)	11 (8,7)	
Outro	15 (13,5)	29 (22,8)	
Choque séptico, n(%)	103 (92,8)	122 (96,1)	0,268
HD na UTI, n (%)	57 (51,4)	65 (51,2)	>0,999
Proteína C reativa, média ± DP	174,3 ± 121,7	169,8 ± 106,4	0,762
Lactato, mediana (IIQ)	2,2 (1,5-3,6)	2,4 (1,5-4,2)	0,381
Nutrição Enteral, n(%)	93 (83,8)	94 (74,0)	0,067
Nutrição Parenteral, n(%)	8 (7,2)	19 (15,0)	0,060
Antibioticoterapia Combinada, n(%)	80 (72,1)	95 (74,8)	0,634

SAPS 3: Simplified acute physiology score 3; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IRPA: Insuficiência Respiratória Aguda; HD:

Hemodiálise; DRC: Doença Renal Crônica

Tabela 2: Desfechos de mortalidade e tempo de internação

Variável	Eutrofia 18,5 a 24,9	Excesso de peso ≥ 25	P valor
Mortalidade UTI, n (%)	51 (45,9)	43 (33,9)	0,057
Mortalidade Hospitalar, n (%)	62 (58,5)	59 (47,2)	0,087
Dias de internação UTI, número (DP)	8,0 (4,0 – 15,0)	7,0 (3,0 - 16,0)	0,489
Dias de internação Hospital, número (DP)	27,0 (13,0–43,2)	31,0 (15,0-50,5)	0,357

Tabela 3: Análise Multivariada de Mortalidade na UTI

Variável	OR	IC 95%	P valor
SOFA	1,15	1,07 – 1,23	< 0,001
Excesso de peso	0,56	0,32 – 0,99	0,047
Sítio de infecção			
Urinário (referência)	1		
Abdominal	2,27	0,72 – 7,16	0,16
Pulmonar	4,61	1,56 – 13,65	0,006
Outro	2,51	0,76 – 8,34	0,13

Ajustado para SAPS e Charlson

Tabela 4: Análise Multivariada de Mortalidade Hospitalar

Variável	OR	IC 95%	P valor
SAPS 3	1,05	1,03 – 1,07	< 0,001
Excesso de peso	0,52	0,29 – 0,95	0,035
Sítio de infecção			
Urinário (referência)	1		
Abdominal	3,78	1,26 – 11,33	0,018
Pulmonar	8,3	2,89 – 23,86	< 0,001
Outro	2,96	0,93 – 9,42	0,065

Ajustado para SOFA e Charlson

Tabela 5: Fluídos de Ressuscitação Volêmica e antibióticos

Intervenção		Eutrofia	Excesso de peso	P valor
		18,5 a 24,9	≥ 25	
		n=111	n=127	
Cristalóide	Número (%)	89 (79,5)	105 (81,4)	0,830
	Total 24h(ml)	1500 [1000;2500]	1500 [1000;2500]	0,658
	Dose 24h por Kg/PA (ml/kg)	17,71 [6,80;39,35]	14,20 [5,61;25,67]	0,048
Colóide	Número (%)	5 (4,5%)	8 (6,2%)	0,757
	Total 24h(ml)	65 [50;90]	45 [25;87,50]	0,183
	Dose 24h por Kg/PA (ml/kg)	0,940 [0,780;1,490]	0,455 [0,284;1,00]	0,107
Vancomicina	Número (%)	45 (40,2)	50 (38,8)	0,926
	Total 24h(ml)	2000 [1500;2000]	2000 [1500;2000]	0,821
	Dose 24h (ml/kg)	32,27 [26,54;36,99]	28,75 [18,59;37,92]	0,195
Meropenem	Número (%)	41 (36,6)	41 (31,8)	0,514
	Total 24h(ml)	6000 [4000;6000]	6000 [5000;6000]	0,784
	Dose 24h (ml/kg)	87,86 [71,79;103,79]	85,50 [62,26;107,60]	0,607
Piperaciclina /	Número (%)	12 (10,7)	16(12,4)	0,836
Tazobactam	Total 24h(ml)	13500 [13500;16875]	13500 [13500;18000]	0,634
	Dose 24h (ml/kg)	264,89 [218,54;315,08]	253,11 [191,20;275,36]	0,307
Cefepime	Número (%)	40 (35,7)	45 (34,9)	1,00
	Total 24h(ml)	6000 [4000;6000]	6000 [6000;6000]	0,393
	Dose 24h (ml/kg)	94,39 [79,12;114,96]	83,03 [74,41;98,08]	0,070

Metronidazol	Número (%)	15 (13,4)	19 (14,7)	0,911
	Total 24h(ml)	1500 [1500;2000]	1750 [1500;2000]	0,835
	Dose 24h (ml/kg)	31,51 [22,19;35,98]	25,78 [22,51;32,73]	0,317
Ceftazidima	Número (%)	10 (8,9)	4 (3,1)	0,098
	Total 24h(ml)	6000 [2750;6000]	3500 [3000;5500]	0,602
	Dose 24h (ml/kg)	89,42 [44,42;109,68]	60,10 [53,70;94,04]	>0,999
Azitromicina	Número (%)	10 (8,9)	14 (10,9)	0,778
	Total 24h(ml)	500 [500;500]	500 [500;500]	0,398
	Dose 24h (ml/kg)	8,10 [7,90;9,33]	8,26 [7,30;10,74]	0,861
Amoxicilina /	Número (%)	2 (1,8)	13 (10,1)	0,017
Clavulanato	Total 24h(ml)	2300 [1000;2300]	3000 [1350;3600]	0,724
	Dose 24h (ml/kg)	40,78 [16,61;42,62]	46,20 [27,02;60,38]	0,734
Amicacina	Número (%)	13 (11,6)	12 (9,3)	0,709
	Total 24h(ml)	1000 [675;1500]	950 [637,50;1425,00]	0,640
	Dose 24h (ml/kg)	17,92 [9,31;21,25]	18,34 [10,94;21,61]	0,870
Clindamicina	Número (%)	5 (4,5)	4 (3,1)	0,737
	Total 24h(ml)	1800 [1500;2100]	1800 [1800;2250]	0,558
	Dose 24h (ml/kg)	32,49 [25,84;42,37]	25,54 [24,22;43,61]	0,327
Tigeciclina	Número (%)	3 (2,7)	3 (2,3)	1,00
	Total 24h(ml)	200 [100;200]	200 [100;200]	0,637
	Dose 24h (ml/kg)	3,33 [1,93;3,96]	2,56 [1,44;4,11]	0,513
Cefuroxima	Número (%)	2 (1,8)	2 (1,6)	1,00
	Total 24h(ml)	3375 [2250;4500]	3125 [2250;4000]	0,683
	Dose 24h (ml/kg)	53,91 [30,18;77,64]	54,11 [52,73;55,49]	>0,999
Fluconazol	Número (%)	3 (2,7)	8 (6,2)	0,318

	Total 24h(ml)	400 [400;400]	400 [200;750]	>0,999
	Dose 24h (ml/kg)	5,84 [5,24;6,45]	5,66 [3,10;12,70]	0,794
Colestimetato	Número (%)	8 (7,1)	8 (6,2)	0,973
de Sódio	Total 24h(ml)	249,85 [108,30;299,70]	299,70 [100;299,70]	0,821
	Dose 24h (ml/kg)	3,28 [2,00;4,10]	4,23 [2,15;4,68]	0,401
Oseltamivir	Número (%)	3 (2,7)	5 (3,9)	0,728
	Total 24h(ml)	150 [30;150]	150 [112,5;225]	0,873
	Dose 24h (ml/kg)	2,28 [0,44;4,95]	2,95 [1,72;3,61]	0,655
Anfotericina	Número (%)	2 (1,8)	1 (0,8)	0,599
	Total 24h(ml)	175 [50;300]	50 [50;50]	0,480
	Dose 24h (ml/kg)	2,71 [0,85;4,57]	1,04 [1,04;1,04]	>0,999
Polimixina B	Número (%)	4 (3,6)	3 (2,3)	0,708
	Total 24h(ml)	75,00 [56,25;138,75]	200 [200;240]	0,031
	Dose 24h (ml/kg)	1,25 [0,86;2,19]	2,88 [2,87;3,08]	0,034

Antibióticos: dose por DBW

Tabela 6: Drogas vasoativas

Variável	Eutrofia	Excesso de peso	P valor
	18,5 a 24,9 n=111	≥ 25 n=127	
Vasopressor, n (%)			
Noradrenalina	97 (87,4)	110 (86,6)	0,860
Vasopressina	16 (14,4)	21 (16,5)	0,652
Dobutamina	3 (2,7)	5 (3,9)	0,727
Dopamina	2 (1,8)	2 (1,6)	>0,999
Vasopressor dose em 24h, mediana [IIQ]			
Noradrenalina mcg/kg/min	0,32 (0,15-0,65)	0,19 (0,08-0,39)	0,004

APÊNDICE DO ARTIGO

Fórmula para o **PESO IDEAL**¹: (Massachusetts)

Homem: $IBW \text{ (kg)} = 50 + (0.91 \times (\text{altura em cm} - 152,4))$

Mulher: $IBW \text{ (kg)} = 45,5 + (0.91 \times (\text{altura em cm} - 152,4))$

Dosing body weight (DBW)²

Usado para calcular a dose de antibiótico → dose antibiótico em 24h / DBW

$DBW = IBW + 0,25 (\text{peso corporal atual} - IBW)$

Nos obesos com IMC >40kg/m²:

Para calculo de dosagem de antibiótico usado peso ajustado conforme a tabela1, retirada do apêndice do artigo de Yassen Arabi (2013)³:

Tabela1: Ajustes de dose para terapia antimicrobiana em pacientes muito obesos

Antibióticos	Dose recomendada por peso	Referencias
β-lactamicos	$IBW + 0,3 (ABW-IBW)$	4
Vancomicina	Actual body weight	5
Amicacina	$IBW + 0,38 (ABW-IBW)$	6
Anfotericina	Actual body weight	7

IBW= Ideal body weight; ABW = Actual body weight

Referências do Apêndice;

1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* May 4 2000;342(18):1301-1308.
2. Cutts ME, Dowdy RP, Ellersieck MR, Edes TE. Predicting energy needs in ventilator-dependent critically ill patients: effect of adjusting weight for edema or adiposity. *Am J Clin Nutr.* Nov 1997;66(5):1250-1256.
3. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R72.
4. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis.* Jul 1997;25(1):112-118.
5. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO, Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* Apr 1982;21(4):575-580.
6. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Jr., Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* Apr 1980;37(4):519-522.
7. Darovic GO, Vanriper S. Arterial pressure monitoring. In: Darovic GO, editor. Hemodynamic monitoring: invasive and noninvasive clinical application, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1995, p. 177-210.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização de pesquisas relacionadas ao estado nutricional dos pacientes críticos apresenta inúmeras limitações e alta complexidade em avaliar corretamente estes pacientes. O presente estudo proporcionou informações importantes sobre o estado nutricional e condutas terapêuticas realizadas com os pacientes críticos com sepse e choque séptico, contribuindo para o entendimento da associação entre índice de massa corporal e este grupo de pacientes.

São necessários mais estudos para que possamos confirmar este achado de menor mortalidade em pacientes com excesso de peso, além de tentar esclarecer as possíveis causas desta associação.

O presente estudo, apesar de algumas limitações, apresenta resultados importantes para relatar a influência do estado nutricional nas condutas realizadas nos centros de tratamento intensivo e assim proporcionar um melhor atendimento nestes locais.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos resultados obtidos nesse estudo que verificou a presença do paradoxo da obesidade nos pacientes críticos com sepse e choque séptico e o uso de doses menores de vasopressor e de fluidos de ressuscitação volêmica na amostra com excesso de peso, observa-se interesse em:

- Investigar a associação do estado nutricional com o resultado encontrado nestes pacientes;
- Ampliar o tempo de coletas para que seja possível a obtenção de uma amostra maior;
- Execução de um estudo multicêntrico;

11. ANEXOS DA DISSERTAÇÃO

11.1 Strobe

Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract PÁG: 1, 2 e 6, 7	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract <hr style="width: 50%; margin-left: 0;"/> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<hr/> Introduction PAG: 12 e 13		
Background/rationale PAG: 14 a 27	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives PAG: 28 e 29	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<hr/> Methods PAG: 41		
Study design PAG: 41	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting PAG: 41	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants PAG: 41	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants <hr style="width: 50%; margin-left: 0;"/> (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching

			criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables NA	7		Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement PAG:41	8*		For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias NA	9		Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size PAG: 41	10		Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables NA	11		Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods PAG: 41 e 42	12		(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding <hr/> (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions <hr/> (c) Explain how missing data were addressed <hr/> (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy <hr/> (e) Describe any sensitivity analyses
Results			
PAG: 42			
Participants PAG: 42	13*	(a)	Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed

		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data PAG: 42	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data PAG: 42	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results PAG: 42	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses PAG: 42	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
PAG: 43 a 45		
Key results PAG: 43	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations PAG: 45	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation PAG: 43 a 45	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar

studies, and other relevant evidence

Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
------------------	----	---

PAG: 43 a 45

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

11.2 Normas da revista

O artigo será enviado para a Revista Brasileira de Terapia Intensiva.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Escopo e política
- Processo de submissão
- Envio de manuscritos



ISSN 0103-507X *versão impressa*

ISSN 1982-4335 *versão online*

Escopo e política

A Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care (RBTI/BJIC), ISSN 0103-507X, publicada trimestralmente, é a revista científica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). Tem por objetivo publicar pesquisas relevantes, que visam melhorar o cuidado dos pacientes agudamente doentes por meio da discussão, distribuição e promoção de informação baseada em evidências, aos profissionais envolvidos com medicina intensiva. Nela são publicados artigos de pesquisas, revisões, comentários, relatos de casos e cartas ao editor, em todas estas áreas do conhecimento, relacionadas aos cuidados intensivos do paciente grave.

RBTI endossa todas as recomendações da *International Committee of Medical Journal Editors - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, atualizada em Abril de 2010 e disponível em http://www.icmje.org/urm_main.html.

Todo o conteúdo da Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care está licenciado sob uma Licença Creative Commons (CCBY) Atribuição 4 Internacional (https://creativecommons.org/licenses/?lang=pt_br).

O periódico on-line é de acesso aberto e gratuito.

Processo de submissão

Os manuscritos podem ser submetidos em português, inglês ou espanhol. A RBTI é publicada na versão impressa em português e em formato eletrônico em português e inglês. Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação. Os artigos submetidos em português (ou espanhol) serão traduzidos para o inglês e os submetidos em inglês serão traduzidos para o português gratuitamente pela revista. Todos os artigos devem ser submetidos eletronicamente em: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>.