

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

AMANDA VILAVERDE PEREZ

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES
ADMITIDOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19: UMA
COORTE RETROSPECTIVA**

PORTO ALEGRE

2024

AMANDA VILAVERDE PEREZ

Associação entre obesidade e desfechos clínicos de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva por Covid-19: uma coorte retrospectiva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Santos Pellegrini

Coorientadora: Profa. Dra. Tatiana Helena Rech

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Perez, Amanda Vilaverde

Associação entre obesidade e desfechos clínicos de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva por Covid-19: uma coorte retrospectiva / Amanda Vilaverde Perez. -- 2024.

61 f.

Orientador: José Augusto Santos Pellegrini.

Coorientadora: Tatiana Helena Rech.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. SARS-CoV-2. 2. Paradoxo da Obesidade. 3. Doença Crítica. 4. Mortalidade. 5. Índice de Massa Corporal. I. Pellegrini, José Augusto Santos, orient. II. Rech, Tatiana Helena, coorient. III. Título.

AMANDA VILAVERDE PEREZ

Associação entre obesidade e desfechos clínicos de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva por Covid-19: uma coorte retrospectiva

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Aprovado em:

Dra. Simone Lee - Universidade Federal de Santa Catarina

Dr: Regis Goulart Rosa - Faculdade de Ciências da Saúde - Hospital Moinhos de Vento

Dra Luciana Verçoza Viana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Para meu pai, meu maior incentivador e protetor
desde sempre e para sempre!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à minha família: meu pai Paulo (*in memoriam*), sempre meu maior incentivador; minha mãe Rosana, a pessoa com o maior coração que existe; e a minha irmã Aline, meu maior orgulho. Agradeço também às minhas tias, tios e avós por todo apoio sempre. Agradeço ao meu cunhado Lucca, um grande amigo nesses últimos anos.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. José Augusto dos Santos Pellegrini, um exemplo de pesquisador, professor e orientador. Vou sempre dizer com orgulho que fui tua primeira aluna de mestrado. Agradeço à minha coorientadora, Profa. Dra. Tatiana Helena Rech, uma amiga que ganhei nessa jornada. Obrigada por sempre dar bons conselhos, por torcer por mim e por me apoiar. Agradeço também à Profa. Dra. Cristiane Leitão, que acreditou em mim no começo do meu primeiro ano de residência médica e que esteve sempre disponível ao longo desse processo. Certamente é uma das maiores professoras que existem.

Agradeço à Profa. Dra. Marina Viana, que ajudou em todas as análises estatísticas e deu excelentes contribuições para o trabalho. Obrigada também ao Dr. Sérgio Loss, o responsável pela pesquisa nos demais centros. Agradeço à Ludmilla, aluna de iniciação científica que muito me ajudou.

Agradeço ao Prof. Dr. José Miguel Dora, meu amigo e mentor. Obrigada por me colocar no caminho certo do mestrado e por torcer por mim. Obrigada à Dra. Mariana Falcetta, que me possibilitou entrar em contato com as pessoas que me orientaram neste mestrado. Agradeço também ao Prof. Dr. Dimitris Rados, grande amigo e responsável pelo meu estágio de docência.

Agradeço às minhas grandes amigas Jacque, Muriel e Mariana, que estão sempre do meu lado e torcendo para mim. Minhas grandes “migs”, companheiras de vida. Amo vocês.

Agradeço também a todos os meus amigos da medicina interna (MEIers All-Stars), vocês foram e seguem sendo luz nos momentos mais difíceis. Quero vocês sempre por perto.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução sobre o assunto, seguida de um artigo original sobre o tema da dissertação.

Artigo original: “Body mass index and mortality in critically ill patients with COVID-19: another brick in the wall of the obesity paradox”

RESUMO

O impacto da obesidade em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) com pneumonia por SARS-CoV-2 é incerto. O paradoxo da obesidade refere-se ao fato de pacientes com obesidade não apresentarem maior mortalidade quando internados em UTI, ao contrário do que ocorre em outros contextos clínicos. Outros estudos mostraram que a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a mortalidade em pacientes criticamente doentes segue uma curva em formato de U ou J. Por meio de uma coorte retrospectiva multicêntrica que incluiu dados de pacientes internados em UTIs de três hospitais de referência para tratamento de Covid-19 do Rio Grande do Sul, avaliamos a associação entre a mortalidade em pacientes criticamente doentes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por Covid-19 e o IMC. Para melhor entender o efeito da obesidade em pacientes criticamente doentes, elaboramos três modelos de regressão logística com variáveis associadas com mortalidade na análise univariada. Embora construídos com as mesmas variáveis, em cada modelo o IMC foi analisado de forma diferente (como variável contínua, variável categórica dicotômica ou categórica ordinal). Em um quarto modelo, foi comparado o modelo linear com uma regressão por *cubic splines*. A obesidade não mostrou associação com maior mortalidade em pacientes criticamente doentes com pneumonia por SARS-CoV-2. Além disso, pacientes com IMC menor que 25 kg/m² tiveram maior mortalidade hospitalar que aqueles nos demais estratos de IMC, mesmo após ajuste para fatores de confusão. A avaliação dicotômica da obesidade (IMC maior ou menor que 30 kg/m²) não alcançou significância estatística, mas com a categorização ordinal identificou-se um benefício de sobrevivência associado à obesidade em comparação com pacientes com peso normal/baixo. Além disso, quando analisados como variável contínua, valores mais elevados de IMC apresentaram efeito protetor contra mortalidade. Os diferentes modelos de análise do IMC quanto à sua influência sobre a mortalidade permitiram uma melhor compreensão do seu comportamento do que a análise dicotômica.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; paradoxo da obesidade; doença crítica; mortalidade; índice de massa corporal.

ABSTRACT

The impact of obesity on patients admitted to the intensive care units (ICU) with SARS-CoV-2 pneumonia remains uncertain. The obesity paradox refers to the fact that patients with obesity do not exhibit higher mortality rates when admitted to the ICU, which contrast to expectations based on other clinical scenarios. Other studies have shown that the association between body mass index (BMI) and mortality in critically ill patients follows a U- or J-shaped curve. Using a multicenter retrospective cohort that included data from patients admitted to the ICU from three reference hospitals for Covid-19 treatment in Rio Grande do Sul, the association between mortality in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) due to Covid-19 and BMI was evaluated. To better understand the effect of obesity on critically ill patients, three logistic regression models were created, integrating variables associated with mortality from the univariate analysis. These three models were constructed with the same variables, but BMI was analyzed differently in each of them: one assessed BMI as a continuous variable, another as a dichotomous categorical variable, and the third as an ordinal categorical variable. In a fourth model, the linear model was compared with a regression using cubic splines. Obesity was not associated with higher mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Patients with a BMI less than 25 kg/m² exhibited higher in-hospital mortality than those in other BMI strata, even after adjustment for confounding factors. The dichotomous assessment of obesity (BMI greater or less than 30 kg/m²) did not reach statistical significance. However, with ordinal categorization, a survival benefit associated with obesity compared with normal/underweight patients was identified. Moreover, when analyzed as a continuous variable, higher BMI values showed a protective effect against mortality. The different models for analyzing BMI in terms of its influence on mortality allowed a better understanding of its behavior than the dichotomous analysis.

Keywords: SARS-CoV-2; obesity; critical illness; mortality; body mass index.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DP	desvio padrão
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HFNP	<i>high flow nasal cannula</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confiança
ICU	<i>intensive care unit</i>
IL-6	interleucina-6
IL-8	interleucina-8
IL-10	interleucina-10
IMC	índice de massa corporal
IQR	<i>interquartile range</i>
K	coeficiente K
LOS	<i>length of stay</i>
MV	<i>mechanical ventilation</i>
NIV	<i>non-invasive ventilation</i>
NMBA	<i>neuromuscular blocking agents</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PEEP	pressão positiva expiratória final
relação P/F	relação PaO ₂ /FIO ₂
RT-PCR	<i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>

SAPS 3	<i>simplified acute physiology score 3</i>
SARS	<i>severe acute respiratory distress syndrome</i>
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i>
SMD	<i>standardised mean difference</i>
SP-D	proteína surfactante D
SRAG	síndrome respiratória aguda grave
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TNF	fator de necrose tumoral
UTI	unidade de terapia intensiva
VM	ventilação mecânica
VIF	<i>variation inflation factors</i>
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – *Patient eligibility and enrollment. 977 patients fulfilled inclusion criteria. Of these, 868 were included for analysis: 486 with obesity and 382 without obesity*

Figura 2 – *BMI and in-hospital mortality in the linear model (in red) and in the spline model (in black).*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – *Baseline characteristics of patients.*

Tabela 2 – *Outcomes of critically ill patients with Covid-19-related severe acute respiratory distress syndrome.*

Tabela 3 – *Logistic regression models for mortality using BMI as continuous, dichotomous, or ordinal variable.*

Tabela 4 – *Supplementary material 1 – STROBE Statement – Checklist of items that should be included in reports of cohort studies.*

Tabela 5 – *Supplementary Material 2 – Logistic regression model excluding the 121 patients with visual estimates of body weight.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 COVID-19 E OBESIDADE: DOIS PROBLEMAS DE SAÚDE PÚBLICA	14
1.2 O PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE E O PARADOXO DA OBESIDADE	15
1.3 POTENCIAIS EXPLICAÇÕES PARA O PARADOXO DA OBESIDADE NA DOENÇA CRÍTICA	16
1.4 O PARADOXO DA OBESIDADE NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO	16
1.5 O PARADOXO DA OBESIDADE NA COVID-19	19
1.6. PARADOXO DA OBESIDADE: REALIDADE OU CONFUSÃO?	20
2 JUSTIFICATIVA	23
3 OBJETIVOS	25
4 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	26
5 ARTIGO ORIGINAL	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19 E OBESIDADE: DOIS PROBLEMAS DE SAÚDE PÚBLICA

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), diagnosticada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, cidade da província de Hubei, na China. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a Covid-19 como uma pandemia.(1) Desde então, até abril de 2024, o Brasil registrou 38.777.842 casos da doença, sendo que destes, 711.650 evoluíram para óbito.(2) Segundo dados da OMS, estima-se que 14% dos casos de Covid-19 desenvolvam formas graves da doença e que 5% necessitem de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).(3) A morbidade e a mortalidade da Covid-19 dependem de muitas variáveis e evidências sugerem que a obesidade seja um fator de risco para evolução desfavorável da doença.(4,5)

Adicionalmente, a obesidade também é considerada uma epidemia. É definida por um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m², e, em 2022, 2,5 bilhões de adultos estavam acima do peso e 890 milhões tinham obesidade, fazendo com que um em cada oito adultos fossem classificados como pessoas vivendo com obesidade.(6) O IMC é usado para estimar o grau de gordura corporal. Classifica-se a obesidade de acordo com o IMC em: grau I ou obesidade leve (IMC 30 – 34,9 kg/m²), grau II ou obesidade moderada (IMC 35 – 39,9 kg/m²) e grau III obesidade grave (IMC ≥ 40 kg/m²). Estima-se que 34% dos pacientes internados em UTI tenham sobrepeso (IMC 25 – 29,9 kg/m²) e que 15% a 20% tenham obesidade.(7) Agravando essa situação, a pandemia de Covid-19 aumentou a prevalência da obesidade na UTI, que atingiu 40% do total de pacientes internados.(8) É sabido que a obesidade afeta negativamente a função pulmonar e a imunidade, o que aumenta o risco de infecções.(9)

Diversos estudos têm associado obesidade com maior risco de infecção e de doença severa por SARS-CoV-2.(4,10) Uma coorte realizada nos Estados Unidos (11) evidenciou a obesidade como a comorbidade mais presente em pacientes com Covid-19. Do mesmo modo, uma metanálise com 30 estudos (12) indicou que a obesidade aumenta o risco de hospitalização, de admissão em UTI, de necessidade de ventilação mecânica (VM) e de óbito em pacientes com Covid-19. Por outro lado, uma coorte com 222 pacientes mostrou que pacientes com obesidade moderada tiveram menor risco de morte que os pacientes com sobrepeso, com obesidade grave e com IMC normal. (13) Existe dúvida se, em casos de pacientes com Covid-19 admitidos em

UTI, a obesidade confira pior prognóstico, ou se existe o chamado paradoxo da obesidade nesse contexto.

1.2 O PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE E O PARADOXO DA OBESIDADE

É sabido que a obesidade aumenta o risco de hipertensão, de dislipidemia, de diabetes *mellitus* (DM) e de doença coronariana (14) e que pacientes com obesidade têm redução da expectativa de vida.(15) É intuitivo pensar que todas essas comorbidades aumentem o risco de óbito em caso de internação em UTI, mas é incerto se a obesidade é ou não um fator de risco para óbito em pacientes criticamente doentes.

O paradoxo da obesidade refere-se ao fato de pacientes com obesidade não apresentarem maior mortalidade quando internados em UTI. (16) Dados de pacientes criticamente doentes sugerem que sobrepeso, obesidade leve e obesidade moderada podem estar associados com menor mortalidade que IMC normal e que obesidade grave, apresentando uma curva de comportamento em “U” (17), e não uma relação linear entre aumento de peso e mortalidade. Este comportamento paradoxal foi observado tanto em condições crônicas (como doença renal em estágio final e infecção por HIV) (18,19) quanto em condições agudas, como na sepse e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). (20,21)

Três revisões sistemáticas avaliaram a associação entre obesidade e desfechos em pacientes criticamente doentes (22–24), e seus achados sugerem que pacientes com obesidade têm risco igual ou menor de óbito do que pacientes sem obesidade. No entanto, a heterogeneidade da população nesses estudos impede que os pacientes com obesidade sejam analisados como um grupo único: uma UTI de pacientes com politrauma tem população diferente de uma UTI com população oncológica e o IMC não pode ser avaliado da mesma forma nas duas. Em uma dessas revisões sistemáticas (24), que reuniu dados de 76 mil pacientes criticamente doentes, pacientes com sobrepeso e com obesidade (mas não os com obesidade grave) tiveram menor mortalidade quando comparados àqueles com IMC normal, embora tivessem maior tempo de internação em UTI. Outra metanálise (25), que incluiu aproximadamente 200 mil pacientes críticos, mostrou resultado semelhante: pacientes com obesidade tiveram menor mortalidade quando comparados com aqueles sem obesidade, podendo-se questionar se esses resultados foram influenciados por outras comorbidades. No entanto, uma coorte americana com 11 mil pacientes (26) criticamente doentes evidenciou que o sobrepeso e a obesidade estavam associados à diminuição do risco de mortalidade hospitalar em comparação com pacientes com peso normal, independentemente da carga de

comorbidades, refutando a ideia de que o paradoxo da obesidade fosse resultado de uma diferença no número de comorbidades.

1.3 POTENCIAIS EXPLICAÇÕES PARA O PARADOXO DA OBESIDADE NA DOENÇA CRÍTICA

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar o paradoxo da obesidade e o caráter protetor da obesidade leve e moderada. O tecido adiposo pode funcionar como uma fonte de energia e de nutrientes lipossolúveis durante estados de catabolismo aumentado, como acontece durante a doença crítica. (27) Além disso, embora na doença crítica haja acentuada perda muscular, o tecido adiposo é preservado e caracterizado por numerosos adipócitos recém diferenciados. Esse aumento do número de adipócitos resultaria no aumento do metabolismo de glicose e no maior armazenamento de triglicérides, o que poderia exercer um benefício metabólico. (28)

O papel imunomodulatório de substâncias secretadas pelas células de gordura, como interleucina-10 (IL-10), leptina e receptor solúvel de fator de necrose tumoral (TNF), poderia atenuar a resposta inflamatória e melhorar a sobrevivência durante um estado de doença aguda. (29) O tecido adiposo produz vários hormônios e mediadores inflamatórios, resultando em um estado inflamatório crônico, que poderia diminuir as consequências de uma “tempestade inflamatória” durante a lesão aguda, por meio de um estado de condicionamento celular à inflamação crônica, a exemplo do que acontece com os pacientes com diabetes com mau controle glicêmico, que sofrem menos os efeitos deletérios da hiperglicemia de estresse do que pacientes sem diabetes quando internam na UTI. (30) Além disso, níveis mais altos de lipoproteínas e de colesterol poderiam neutralizar endotoxinas e servir de precursores para esteroides adrenais (31), o que resultaria em uma resposta adaptativa mais eficiente em pacientes criticamente doentes, em que a deficiência relativa de cortisol tem sido repetidamente demonstrada. (32,33)

1.4 O PARADOXO DA OBESIDADE NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

SDRA é uma injúria pulmonar aguda caracterizada por inflamação e dano alveolar difuso que aumentam a permeabilidade pulmonar e diminui a área de troca gasosa, levando à hipoxemia. A SDRA, definida pelos critérios de Berlim em 2012 (34) e recentemente revisados

em 2023 (35), está associada com alta morbidade e mortalidade. No entanto, a relação entre SDRA e obesidade não está bem definida.

Gong et al. (36) mostraram que o desenvolvimento de SDRA aumenta significativamente com o aumento do IMC (OR ajustada 1,1; IC 95%: 1 – 1,2), mas o momento para o desenvolvimento da síndrome é diferente conforme o peso: o número de dias entre admissão na UTI e surgimento da SDRA aumenta com o aumento do peso, sugerindo que pacientes com obesidade desenvolvem SDRA mais tardiamente no curso da internação em UTI. Nesse mesmo estudo, os sobreviventes tinham maior IMC que os não sobreviventes, embora possa ter havido um fator de confusão pela maior mortalidade em pacientes com baixo peso. Além disso, após ajuste para variáveis associadas com mortalidade por SDRA, o IMC não manteve associação com mortalidade.

Uma metanálise com 24 estudos (37) também mostrou que obesidade foi associada a um risco aumentado de SDRA (OR agrupada 1,89, IC 95%: 1,45 – 2,47, $p < 0,00001$), mas a um menor risco de mortalidade pela doença (OR agrupada 0,63, IC 95%: 0,41 - 0,98, $p = 0,04$). Pacientes com obesidade estão mais sujeitos a desenvolver SDRA, sendo a diminuição da pressão transpulmonar uma potencial justificativa. Com a obesidade e o aumento da pressão pleural, a pressão transpulmonar torna-se menor, causando atelectasias e resultando em piora da troca gasosa e em menor complacência pulmonar. Outra metanálise de 2017 (38), que incluiu cinco estudos e um total de 6.268 pacientes para avaliar a relação entre IMC e SDRA, mostrou que, comparado com pacientes de peso normal, pacientes com baixo peso tiveram maior mortalidade (OR 1,59, IC 95%: 1,22 – 2,08, $p = 0,0006$), enquanto pacientes com obesidade tiveram menor mortalidade (OR 0,68, IC 95%: 0,57 – 0,80, $p < 0,00001$). Porém, fatores confundidores importantes, como gravidade da doença e presença de doença cardiovascular concomitante, foram ignorados nestas análises.

É sabido que a SDRA é caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada no pulmão, com níveis elevados de TNF, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8). (39–41) Para tentar explicar o paradoxo da obesidade na SDRA, um estudo (42) analisou biomarcadores associados à maior mortalidade nessa síndrome, demonstrando que pacientes com obesidade apresentaram níveis mais baixos de IL-6 e IL-8 e de surfactante D (SP-D), um marcador de lesão alveolar. Menores níveis dessas citocinas podem indicar que pacientes com obesidade têm uma resposta inflamatória atenuada, o que reduziria a lesão pulmonar aguda.

Teoriza-se também que a obesidade provoque um pré-condicionamento celular protetor que induziria a um estado inflamatório menos deletério. Isso poderia atenuar a lesão

inflamatória tardia, chamada de *second hit* (segundo ataque, em português). O conceito de “segundo ataque” surgiu primeiramente em pacientes pós-trauma (43) e se caracteriza pela ativação de cascatas moleculares devido a um segundo insulto, que pode ser infecção sobreposta, complicação tromboembólica, a própria ventilação mecânica e muitos outros. Esses insultos podem causar uma resposta imune excessiva, iniciando um ciclo vicioso de hiperativação imune e dano tecidual, que, em última instância, causaria a lesão pulmonar. Muitos casos de SDRA são atribuídos ao fenômeno do “segundo ataque”, ocorrendo algum tempo depois de algum insulto agudo, e devido a uma resposta imune exagerada. O estado inflamatório crônico do paciente com obesidade levaria à tolerância durante o “segundo ataque” (acondicionamento celular a um estado inflamatório crônico) e, nesse contexto de inflamação crônica de baixo grau, os pulmões estariam protegidos de um ataque secundário inflamatório mais agressivo. (44)

Outra tentativa de explicar o suposto paradoxo da obesidade na SDRA seria uma melhor resposta à manobra de prona entre os pacientes com obesidade. A ventilação em posição prona é uma terapia de resgate na SDRA que resulta em melhora da oxigenação. Pacientes com obesidade estariam sujeitos à hipoxemia mais grave, necessitando de mais terapias de resgate (como manobra de prona), mas justamente por responderem melhor a essas medidas teriam menor mortalidade. Com a manobra de prona, pacientes com obesidade apresentariam maior recrutamento na região dorsal do que desrecrutamento na região ventral, além de a insuflação pulmonar estar distribuída de forma mais homogênea ao longo do eixo dorsoventral do pulmão com diminuição das desigualdades de ventilação-perfusão. (45) Ocorreria também alívio da pressão no diafragma, abrindo pequenas vias aéreas e as partes dependentes do pulmão.

Outra questão importante a ser considerada neste contexto é a do superdiagnóstico de SDRA em pacientes com obesidade. (12,46) Nesses pacientes, o peso da parede torácica pode induzir atelectasias, que podem ser confundidas com infiltrados difusos bilaterais em radiografias de tórax e justificam a presença de hipoxemia mesmo sem SDRA de fato. Isso faria com que os pacientes parecessem mais graves do que são e distorceria os dados de mortalidade.

Dessa forma, tem ganhado força o conceito de que a relação entre IMC e mortalidade na SDRA não é linear, inclusive podendo comportar-se como uma relação em forma de U entre o IMC e a mortalidade, estando o excesso de peso e a obesidade moderada associados à menor mortalidade em comparação com um IMC normal ou obesidade grave.(47)

1.5 O PARADOXO DA OBESIDADE NA COVID-19

O conhecimento sobre a Covid-19 foi construído ao longo da pandemia. Desde os primeiros casos, a obesidade pareceu ser um fator de risco para desenvolvimento de formas graves da doença. No Brasil, os quadros de insuficiência respiratória aguda por Covid-19 foram chamados de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). O Ministério da Saúde definiu como SRAG os pacientes que apresentem síndrome gripal com dispneia/desconforto respiratório, ou dor persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, ou cianose nos lábios ou rosto. Estima-se que, dos pacientes internados por Covid-19, 40% deles desenvolvem SRAG. (2)

A obesidade foi descrita como fator de risco independente para desfechos desfavoráveis em pacientes com Covid-19 (48), sendo um fator preditor para internação hospitalar e mortalidade geral. Porém, na Itália, um dos países mais afetados inicialmente pela pandemia, uma coorte com 331 pacientes comparou pacientes com IMC maior e menor que 30 kg/m², não mostrando diferença de mortalidade entre os grupos. Entretanto, pacientes com obesidade estavam mais propensos a necessitar de internação em UTI que pacientes sem obesidade. Já uma coorte brasileira (49) com 2.547 pacientes hospitalizados por Covid-19 avaliou a relação entre IMC e desfechos clínicos. Nesse estudo, a prevalência de obesidade foi de 30% e não esteve associada com maior mortalidade. Porém, pessoas com IMC maior 40 tiveram escores de gravidade mais baixos.

Uma coorte australiana (50) com 2.931 pacientes investigou a associação entre IMC e sobrevida a longo prazo após admissão em UTI por pneumonia por Covid-19. O estudo mostrou que quando o IMC foi analisado como uma variável contínua, uma relação não-linear com sobrevida foi observada. Pacientes com IMC entre 32 e 60 kg/m² tiveram maior sobrevida. Após ajustes para confundidores, os pacientes com IMC maior que 40 kg/m² foram os únicos que tiveram menor mortalidade quando comparados com IMC 18,5 a 24,9 kg/m² (Hazard Ratio – HR 0,51; IC 95%: 0,34 – 0,76; p = 0,001). Porém, nesse estudo, pacientes com obesidade eram mais jovens, menos frágeis, tinham menores escores de gravidade e apresentavam menos comorbidades quando comparados com o grupo de paciente com baixo peso. O estudo de Elkhapery et al. (51), realizado nos Estados Unidos, analisou 56.033 pacientes hospitalizados por Covid-19, mas sem diferenciar população crítica de não-crítica. Após ajustes para comorbidades, a mortalidade e a necessidade de VM mostraram associação com maior IMC. Porém, a associação só foi encontrada em extremos de IMC (faixas de IMC maior que 40) quando comparados com IMC normal. Parikh et al. (52) avaliaram desfechos de pacientes admitidos por Covid-19 utilizando o IMC como uma variável categórica. Houve diferença significativa entre pacientes com e sem obesidade quando o desfecho foi necessidade de VM

(OR 2; IC 95%: 1,1 – 1,38; p = 0,0294). No entanto, essa diferença desapareceu após ajuste para confundidores (OR 1,6; IC 95%: 0,8 – 3,1; p = 0,2107). Em relação aos desfechos mortalidade e tempo de permanência em UTI, não houve diferença significativa entre os grupos.

Para tentar atenuar todos esses fatores de confusão, uma grande coorte inglesa (53) com mais de 6 milhões de participantes (com e sem necessidade de internação em UTI) analisou a relação entre IMC e desfechos por meio de uma série de análises estatísticas robustas. O trabalho encontrou uma associação não-linear entre IMC e mortalidade devido à Covid-19. Cada unidade de IMC acima de 23 kg/m² foi associado a aumento do risco de óbito (OR 1,04; IC 95% 1,04 – 1,05). Para IMC menor que 23 kg/m² também houve aumento de morte. A curva entre IMC e morte apresentou formato de J, com riscos aumentado para pessoas com IMC de 20 kg/m² ou menos e aumento aproximadamente linear a partir de IMC 28 kg/m².

1.6. PARADOXO DA OBESIDADE: REALIDADE OU CONFUSÃO?

Questiona-se, no entanto, se o paradoxo da obesidade é real ou se é apenas uma teoria repleta de confundidores. Entre os possíveis fatores de confusão envolvidos na teoria do paradoxo pode-se apontar: a) viés de seleção devido a um limiar mais baixo para admitir pacientes com obesidade em UTI apenas para vigilância e evitar possíveis complicações, sendo assim admitidos em estado de saúde menos grave que os pacientes sem obesidade; b) fatores terapêuticos, com pacientes com obesidade recebendo menor dose de fluidos endovenosos e de drogas vasopressoras e mais terapias de resgate como manobra de prona; c) vieses de metodologia, uma vez que o paradoxo da obesidade foi detectado em estudos observacionais retrospectivos; d) o uso do IMC para classificação, que é o instrumento mais utilizado e prático para a definição de obesidade, mas que é uma medida indireta da massa de gordura e que não diferencia adiposidade de massa muscular, falhando em detectar desnutrição. (54)

A desnutrição, por sua vez, talvez seja o maior confundidor do paradoxo da obesidade. Sabe-se que a desnutrição tem correlação com piores desfechos em pacientes hospitalizados (55,56) e que um percentual considerável de pacientes com obesidade tem deficiências nutricionais, como evidenciado em uma coorte de pacientes aguardando cirurgia metabólica. (57) Nessa linha, Robinson et al. (58) avaliaram o impacto do estado nutricional na relação entre IMC e mortalidade em pacientes criticamente doentes e encontraram que, quando a desnutrição não é incluída nas análises estatísticas, a obesidade parece ser protetora para mortalidade nesse grupo de pacientes. Esse resultado é consonante com outros estudos avaliando obesidade em pacientes criticamente enfermos. (16,17) No entanto, muitos desses

trabalhos não foram ajustados para o estado nutricional prévio. Na coorte de Robinson et al. (58), quando se controla para o estado nutricional, não há diminuição ou aumento do risco de mortalidade em pacientes com doença crítica e com obesidade. Esses resultados sugerem que antes de avaliar o IMC ou o peso isoladamente, deve-se avaliar o estado nutricional. Existem dados muito escassos sobre pacientes com obesidade e desnutridos em UTIs, justamente pela dificuldade de avaliação nutricional nessa população. Nesse contexto, o IMC acaba sendo a métrica mais disponível e muitas vezes utilizada como substituto de desnutrição, excluindo muitos pacientes com obesidade da possibilidade do diagnóstico de desnutrição. O mesmo estudo de Robinson et al. evidenciou que pacientes críticos com obesidade e desnutrição apresentam aumento na mortalidade em comparação com aqueles com obesidade sem desnutrição (OR 1,67; IC 95%: 1,29 – 2,15; $p < 0,0001$). Isto poderia indicar que o verdadeiro fator de risco seja a desnutrição, independente do IMC.

Em relação aos vieses metodológicos relacionados ao paradoxo da obesidade, está incluído o viés da causalidade reversa, em que doenças pré-existentes levariam à perda de peso não intencional (como neoplasias, por exemplo) e à maior mortalidade nos grupos com IMC mais baixo, fazendo a obesidade parecer protetora. (59) Além disso, há o viés de colisão, que é uma distorção que modifica uma associação entre exposição e desfecho. Assim, a obesidade poderia aumentar o risco da doença crítica, mas seria apenas um dos fatores de risco. Indivíduos sem obesidade que desenvolvam doença crítica teriam maior probabilidade que os pacientes com obesidade de ter algum outro fator de risco. Se o efeito desses outros fatores de risco na mortalidade da doença crítica for maior que o efeito da obesidade, a obesidade poderia parecer protetora. (60)

Entre os pacientes com obesidade, o risco de outras doenças depende de mais variáveis do que somente do IMC. Sabe-se que o IMC é uma medida imprecisa para avaliar a gordura visceral corporal. A circunferência da cintura e a relação cintura/quadril são mais confiáveis para avaliação da gordura corporal e ajudam a identificar pacientes de maior e de menor risco entre os pacientes com obesidade. A adiposidade visceral possui adipócitos com um perfil secretor mais deletério, resultando em resistência à ação da insulina, estado pró-coagulante e estado inflamatório crônico. A gordura subcutânea, por outro lado, pode proteger outros órgãos e tecidos da lipotoxicidade. (61) Entre pacientes com o mesmo IMC, aqueles com maior gordura visceral têm maior risco cardiovascular que os com mais gordura subcutânea. Nesse sentido, os melhores desfechos em pacientes com obesidade poderiam na verdade refletir a diversidade do risco cardiovascular dentro de um mesmo grupo com perfil metabólico diferente. (26) No entanto, sabe-se que a correlação entre IMC e circunferência da cintura ($r = 0,85 - 0,94$) e entre

IMC e percentual de gordura corporal ($r = 0,72 - 0,84$) é alta.(13) Além disso, o paradoxo da obesidade foi encontrado independentemente da medida que se usou para medir a adiposidade.(43)

O IMC e a classificação da OMS para obesidade são os instrumentos mais utilizados em estudos epidemiológicos. É de amplo conhecimento que IMC não é a medida mais confiável de gordura corporal, mas é uma ferramenta acessível, disponível e que permite a padronização em pesquisas. Dessa forma, é atualmente a medida mais aceita para diagnóstico de sobrepeso e de obesidade, embora esteja sujeita a erros de aferição, visto ser uma variável dependente da medição de peso e de altura. Assim, outra fonte de viés nos estudos de obesidade na UTI pode ser o uso de peso estimado e não de peso aferido nos pacientes, uma vez que o peso é variável essencial para o cálculo do IMC. No entanto, o peso estimado tem uma boa correlação com o peso real, como demonstrado por Olfert et al. (62) em um trabalho com 1.500 indivíduos em que o peso autorrelatado e o peso medido mostraram uma correlação alta pelo coeficiente K ($\kappa = 0,77$; IC 95% 0,74 – 0,80, $p < 0.0001$). Um estudo brasileiro com 40 mil pessoas também mostrou boa correlação.(63) Entretanto, trabalhos pequenos com pacientes criticamente doentes mostraram baixa concordância entre peso estimado e peso aferido. (64)

Outra crítica aos estudos que associaram obesidade à menor mortalidade em pacientes internados em UTI é o fato de a doença crítica não ser uniforme. Por esse motivo, avaliar uma população heterogênea como a de pacientes de UTI dentro de um rótulo único de “pacientes criticamente doentes” pode ter resultados equivocados.

2 JUSTIFICATIVA

Ao longo de quatro anos, desde o primeiro caso de Covid-19, muitos estudos buscaram analisar a influência da obesidade nos desfechos de pacientes admitidos na UTI por SRAG. Os resultados são contraditórios e sujeitos a uma série de fatores confundidores e vieses metodológicos. Embora a obesidade seja um fator de risco para a infecção por SARS-CoV-2, não se sabe o quanto ela influencia (positiva ou negativamente) nos desfechos de pacientes criticamente doentes com SRAG por Covid-19.

Sabe-se que a obesidade é fator de risco para doenças cardiovasculares, metabólicas, oncológicas e muitas outras. Porém, no espectro da doença crítica, muito se debate a existência do paradoxo da obesidade, em que os pacientes estariam sujeitos a maior risco de doença crítica grave, mas, paradoxalmente, teriam menor mortalidade durante o seu curso. Essa teoria é debatida há pelo menos uma década em diversas condições que necessitam de internação em UTI.

A epidemia de obesidade torna necessário estabelecer se o curso de doenças frequentes é diferente nessa população, bem como se ela tem risco diferente ou não de mortalidade. A obesidade modifica a fisiologia do doente crítico, exigindo ajustes nas doses de medicações, nas profilaxias usadas, nos métodos de monitorização e nos suportes terapêuticos usados. Conhecer a história natural dessa população durante a doença crítica permite a otimização de recursos e cuidados mais adequados.

O paradoxo da obesidade parece presente em SDRA por outras etiologias, mas se faz necessária a avaliação de sua existência em pacientes criticamente doentes com pneumonia por SARS-CoV-2 a fim de acrescentar mais uma evidência em um tema ainda sem consenso.

Adicionalmente, sabe-se que a simples classificação e análise da obesidade por meio do IMC é limitada, e que isso leva à perda de informação. A análise dicotômica do IMC (maior e menor que 30) não permite captar diferenças que possam existir entre os estratos tradicionalmente usados na análise do IMC para classificação da obesidade. Entender as limitações do método e encontrar formas alternativas de classificar a quantidade de gordura corporal permitirá determinar o risco de mortalidade associado à obesidade e individualizar intervenções.

Nesta dissertação, procuramos avaliar a associação entre o IMC e desfechos clínicos em pacientes criticamente doentes com SRAG por Covid-19 e se há, de fato, a existência de um paradoxo da obesidade. Para um melhor entendimento da relação entre obesidade e doença crítica, usamos a medida padronizada de definição de obesidade, o IMC, que foi tratada de

diferentes formas nas análises estatísticas (dicotômica, ordinal e contínua), buscando encontrar uma forma mais sensível de identificar a associação entre obesidade e mortalidade em pacientes críticos com Covid-19.

3 OBJETIVOS

3.1. Investigar a associação entre obesidade e mortalidade em pacientes criticamente doentes com pneumonia por Covid-19.

3.2. Investigar a associação entre obesidade e outros desfechos clínicos em pacientes criticamente doentes com pneumonia por Covid-19.

3.3. Avaliar se há diferença na associação entre obesidade e desfechos quando o IMC é analisado de diferentes maneiras: variável contínua, variável categórica dicotômica e variável categórica ordinal.

3.4. Avaliar a existência do paradoxo da obesidade em pacientes com Covid-19 admitidos na UTI.

4 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 26 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 25 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. 2020 [citado 26 de maio de 2024]; Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/330893>
4. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. setembro de 2020;44(9):1832–7.
5. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *BMC Public Health*. 4 de agosto de 2021;21(1):1505.
6. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 6 de julho de 2017;377(1):13–27.
7. 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*. dezembro de 2015;43(12):2623–32.
8. Kooistra EJ, Brinkman S, van der Voort PHJ, de Keizer NF, Dongelmans DA, Kox M, et al. Body Mass Index and Mortality in Coronavirus Disease 2019 and Other Diseases: A Cohort Study in 35,506 ICU Patients. *Crit Care Med*. 1º de janeiro de 2022;50(1):e1–10.
9. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. setembro de 2018;104(3):525–34.

10. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 de maio de 2020;369:m1966.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de maio de 2020;323(20):2052–9.
12. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. dezembro de 2020;113:154378.
13. Dana R, Bannay A, Bourst P, Ziegler C, Losser MR, Gibot S, et al. Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. *Int J Obes (Lond)*. setembro de 2021;45(9):2028–37.
14. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 24 de agosto de 2006;355(8):763–78.
15. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 20 de janeiro de 2010;303(3):235–41.
16. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. *Curr Obes Rep*. setembro de 2020;9(3):231–44.
17. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Torman VBL, Vieira SR, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 17 de junho de 2014;14:50.
18. Chlebowski RT, Grosvenor M, Lillington L, Sayre J, Beall G. Dietary intake and counseling, weight maintenance, and the course of HIV infection. *J Am Diet Assoc*. abril de 1995;95(4):428–32; quiz 433–5.

19. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* março de 2005;81(3):543–54.
20. 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.* novembro de 2008;34(11):1999–2009.
21. Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, et al. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med.* maio de 2019;47(5):643–50.
22. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: A meta-analysis*. *Critical Care Medicine.* janeiro de 2008;36(1):151.
23. Hogue 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.* 1º de julho de 2009;35(7):1152–70.
24. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* março de 2008;16(3):515–21.
25. Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198669.
26. Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, Naaraayan A, Jesmajian S, Acharya S, et al. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. *Journal of Critical Care.* 1º de outubro de 2019;53:25–31.
27. Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med.* janeiro de 2013;41(1):317–25.
28. Langouche L, Perre SV, Thiessen S, Gunst J, Hermans G, D’Hoore A, et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de agosto de 2010;182(4):507–16.

29. Alipoor E, Mohammad Hosseinzadeh F, Hosseinzadeh-Attar MJ. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomed Pharmacother.* dezembro de 2018;108:1739–50.
30. Bellaver P, Schaeffer AF, Dullius DP, Viana MV, Leitão CB, Rech TH. Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients. *Sci Rep.* 6 de dezembro de 2019;9(1):18498.
31. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* junho de 2019;45(6):757–69.
32. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 20 de fevereiro de 2003;348(8):727–34.
33. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 28 de maio de 2009;360(22):2328–39.
34. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 de junho de 2012;307(23):2526–33.
35. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de janeiro de 2024;209(1):37–47.
36. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax.* janeiro de 2010;65(1):44–50.
37. Zhi G, Xin W, Ying W, Guohong X, Shuying L. “Obesity Paradox” in Acute Respiratory Distress Syndrome: Asystematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163677.
38. Ni YN, Luo J, Yu H, Wang YW, Hu YH, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care.* 22 de fevereiro de 2017;21:36.
39. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* janeiro de 2005;33(1):1–6; discussion 230-232.

40. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. abril de 1995;107(4):1062–73.
41. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG, et al. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun*. julho de 1992;60(7):2835–42.
42. Stapleton RD, Dixon AE, Parsons PE, Ware LB, Suratt BT, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest*. setembro de 2010;138(3):568–77.
43. Teuben MPJ, Pfeifer R, Teuber H, De Boer LL, Halvachizadeh S, Shehu A, et al. Lessons learned from the mechanisms of posttraumatic inflammation extrapolated to the inflammatory response in COVID-19: a review. *Patient Saf Surg*. 9 de julho de 2020;14:28.
44. Bustamante AF. Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Resp Med*. 2013;03(02).
45. Foy BH, Brightling CE, Siddiqui S. Prone position reduces ventilation heterogeneity in patients with elevated BMI: implications for COVID-19 pneumonia management? *ERJ Open Res*. 13 de julho de 2020;6(2):00292–2020.
46. Zhang W, Wang Y, Li W, Wang J. Association Between Obesity and Short-And Long-Term Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Based on the Berlin Definition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611435.
47. Liu QY, Chen Y, He Y, Zhu RL. Impact of obesity on outcomes in patients with acute respiratory syndrome. *J Int Med Res*. junho de 2021;49(6):3000605211024860.
48. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism*. abril de 2021;117:154373.

49. Carra FA, de Melo ME, Stumpf MAM, Cercato C, Fernandes AE, Mancini MC. The impact of obesity in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 19 de janeiro de 2024;16:20.
50. Subramaniam A, Ling RR, Ridley EJ, Pilcher DV. The impact of body mass index on long-term survival after ICU admission due to COVID-19: A retrospective multicentre study. *Crit Care Resusc.* dezembro de 2023;25(4):182–92.
51. Elkhapery A, Abdelhay A, Boppana HK, Abdalla Z, Mohamed M, Al-Ali O, et al. Higher body mass index is strongly linked to poor outcomes in adult COVID-19 hospitalizations: A National Inpatient Sample Study. *Obes Sci Pract.* fevereiro de 2024;10(1):e692.
52. Parikh R, Garcia MA, Rajendran I, Johnson S, Mesfin N, Weinberg J, et al. ICU outcomes in Covid-19 patients with obesity. *Ther Adv Respir Dis.* 11 de novembro de 2020;14:1753466620971146.
53. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junho de 2021;9(6):350–9.
54. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 28 de julho de 2020;71(15):896–7.
55. Middleton MH, Nazarenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J.* novembro de 2001;31(8):455–61.
56. Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12(4):371–6.
57. Schweiger C, Weiss R, Berry E, Keidar A. Nutritional deficiencies in bariatric surgery candidates. *Obes Surg.* fevereiro de 2010;20(2):193–7.

58. 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.* janeiro de 2015;43(1):87–100.
59. Bustamante AF. Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Resp Med* 2013;3 (2): 144
60. Sperrin M, Candlish J, Badrick E, Renehan A, Buchan I. Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox. *Epidemiology.* julho de 2016;27(4):525–30.
61. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):103–13.
62. Olfert MD, Barr ML, Charlier CM, Famodu OA, Zhou W, Mathews AE, et al. Self-Reported vs. Measured Height, Weight, and BMI in Young Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 11 de outubro de 2018;15(10):2216.
63. Moreira NF, Luz VG, Moreira CC, Pereira RA, Sichieri R, Ferreira MG, et al. Self-reported weight and height are valid measures to determine weight status: results from the Brazilian National Health Survey (PNS 2013). *Cad Saude Publica.* 10 de maio de 2018;34(5):e00063917.
64. Bloomfield R, Steel E, MacLennan G, Noble DW. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit: Implications for clinical practice and research. *Crit Care Med.* agosto de 2006;34(8):2153–7.

5 ARTIGO ORIGINAL

O artigo original desta dissertação foi aceito pela revista *Obesity* (Online ISSN 1930-739X) em 2 de maio de 2024 e segue as normas da revista. O periódico possui fator de impacto JCR 6,9 (2022) e Qualis A2, sendo indexada no Medline. O artigo está formatado conforme as normas da revista.

**Body mass index and mortality in critically ill patients with COVID-19: another
brick in the wall of the obesity paradox**

Artigo aceito na revista *Obesity*

Body mass index and mortality in critically ill patients with COVID-19: another brick in the wall of the obesity paradox

Amanda Vilaverde Perez, MD¹, Marina Verçoza Viana, MD, PhD^{2,3}, Ludmilla Dall’Orto Thomazini⁴, Sérgio Henrique Loss, MD, MSc^{1,3}, Fernanda Cassanta Richa de Machado⁵, Aline Grazielle do Nascimento⁵, Amanda Pinto Kropidlofsky⁶, Fernando Gerchman, MD, PhD^{1,7,8}, Cristiane Leitão, MD, PhD^{1,7,8}, Tatiana Helena Rech, MD, PhD^{1,3,8}, José Augusto Santos Pellegrini, MD, PhD^{1,3}

¹ Postgraduate Program in Medical Sciences: Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

² Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

³ Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴ Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁵ Intensive Care Unit, Hospital Independência, Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Intensive Care Unit, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil

⁷ Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁸ Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Keywords: SARS-CoV-2; obesity; critical illness; mortality; body mass index

Running title: Body mass index and COVID-19 pneumonia

Contact info:

Amanda Vilaverde Perez

Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Zip Code 90035-003, Brazil

Email: aperez@hcpa.edu.br

ORCID ID: 0000-0002-3150-6675

Word Count: 3220

Funding: This work was supported by the *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* (FIPE), of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Project Number 2020-0194)

Competing interests: The authors declared no conflict of interest.

Authors Contributions: AVP participated in the study conception and design, data acquisition, statistical analysis, data interpretation, and manuscript drafting. JASP, MVV and THR participated in the study conception and design, statistical analysis, data interpretation, and manuscript drafting. LDOT and SHL participated in data interpretation and manuscript drafting. FCRM, AGN and APK participated in data collection. FG and CL participated in data interpretation and manuscript drafting. All authors revised the manuscript. The corresponding author (AVP) is the guarantor of this work, had full access to all study data, and final responsibility for the decision to submit the report for publication.

Study importance

What is already known about this subject? Obesity is a risk factor for COVID-19 pneumonia. The association of obesity with mortality in critically ill patients is uncertain.

What are the new findings in your manuscript? Obesity was not associated with higher mortality rates in critically ill patients with COVID-19.

How might your results change the direction of research or the focus of clinical practice? More studies on the role of obesity in critical illness and better understanding of the course of some diseases in patients with obesity are needed.

ABSTRACT

Objective: assess the existence of the obesity paradox in patients with COVID-19 admitted to the ICU.

Methods: Multicentric retrospective cohort study including individuals aged 18 years or older, admitted to the ICU with COVID-19-related severe acute respiratory distress syndrome (SARS). Data were obtained from electronic medical records. The primary outcome was in-hospital mortality. Multiple logistic regression and restricted cubic splines analyses were conducted to assess the association between body mass index (BMI) and mortality.

Results: From March 2020 to December 2021, 977 patients met the inclusion criteria and 868 were included in the analysis. Obesity was identified in 382 patients (44%). Patients with obesity more often underwent prone positioning (42 versus 28%, $p < 0.001$), although they used less vasoactive medications (57 versus 68%, $p < 0.001$). The overall in-hospital mortality was 48%, with 44% observed in the subgroup of individuals with obesity, and 50% in those without obesity ($p = 0.06$). Patients with a BMI lower than 25 kg/m^2 had the highest mortality.

Conclusions: Obesity was not associated with higher mortality rates in critically ill patients with COVID-19. Moreover, patients with a BMI below 25 kg/m^2 had a higher mortality rate compared to those in higher BMI categories.

BACKGROUND

The impact of body mass index (BMI) on outcomes of patients admitted to the intensive care unit (ICU) is unclear. Previous studies have shown that the relationship between BMI and mortality follows a J or U-shaped curve, with the highest mortality in persons with low and very high BMI (1, 2, 3)

Some evidence reported a protective effect of obesity, called the “obesity paradox.” The paradox refers to the intriguing observation that individuals with obesity do not have higher mortality rates when admitted to the ICU, contrary to intuitive assumptions (4). This phenomenon has been previously demonstrated in cases of acute respiratory distress syndrome (ARDS) of different etiologies (5). At the other extreme, underweight may be associated with adverse outcomes in patients admitted to the ICU. Danninger et al. (6) showed that underweight was a risk factor for mortality in sepsis. However, it is unclear whether low BMI is a marker of an underlying condition that might worsen the prognosis.

Obesity, defined by a BMI of 30 kg/m² or more, has been associated with increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the risk of severe illness (7, 8). A meta-analysis conducted by Huang et al. (9) showed that obesity increased the risk of hospitalization, ICU admission, need for mechanical ventilation (MV), and death in COVID-19 patients. It is noteworthy that this study combined data from patients treated in both clinical wards and ICU.

Many uncertainties remain regarding the impact of BMI on ICU outcomes. Therefore, this study aims to assess in-hospital mortality of critically ill patients with COVID-19-related severe acute respiratory distress syndrome (SARS), comparing individuals with or without obesity.

METHODS

Study design and participants

This is a multicenter retrospective cohort study conducted in three COVID-19 reference hospitals in Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Moinhos de Vento, and Hospital Independência), Brazil, from March 2020 to December 2021. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a tertiary public university hospital affiliated with the Federal University of Rio Grande do Sul. It served as a referral center for the management of COVID-19-related SARS, particularly for patients requiring multiple organ support, such as extracorporeal membrane oxygenation. Hospital Moinhos de Vento, a private facility with

extensive resources, also played a crucial role in treating severe patients during the pandemic. Additionally, Hospital Independência, a public hospital, served as a backup ICU for COVID-19 cases during the pandemic.

The inclusion criteria were as follows: any individual aged 18 or older, who had been admitted to the ICU with COVID-19-related SARS, and whose SARS-CoV-2 infection had been confirmed by RT-PCR test. The criteria for defining SARS included the need to receive supplemental oxygen delivered at least via nasal cannula or oxygen mask (10). Pregnant patients, with incomplete data, and admitted to the ICU who did not require supplemental oxygen were excluded.

Procedures

All procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and with the Brazilian 466/2012 CNS resolution. The study protocol was approved by the Ethics Committee of each of the three participating hospitals. Informed consent was waived due to the retrospective nature and the anonymization of patient identifiers before analysis. This study adhered to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guideline for observational studies (11) and the corresponding checklist can be found in the supplementary material 1.

The diagnosis of COVID-19 infection was based on the results of polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 using nasal swabs. Clinical and laboratory data were collected from the electronic medical records of all patients. Moreover, information on comorbidities, Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), use of vasoactive medications, need for MV, duration of MV, need for prone positioning, use of neuromuscular blocking agents (NMBA), length of ICU and hospital stay, and mortality were also collected from the electronic medical records. Upon ICU admission, the patient's weight and height were measured using a bed scale and a meter, respectively. This information was used for BMI calculation. For a small subset of patients for whom a bed scale was not available, a visual estimate of weight was used. Weight was recorded in kilograms and height in centimeters, and BMI was then calculated in kg/m^2 . According to the World Health Organization (WHO), patients were classified as having obesity or not, using a BMI cutoff of 30 kg/m^2 (12). Additionally, patients were also classified into six BMI categories according to the WHO, as follows: underweight (BMI below 18.5 kg/m^2), normal weight (BMI $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight (BMI $25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$), obesity I (BMI $30\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$), obesity II (BMI $35\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$), and obesity III (BMI above 40 kg/m^2) (12).

Outcomes

The primary outcome was in-hospital mortality. The secondary outcomes were need for MV, need for prone positioning, use of NMBA, use of vasoactive medications, length of hospital stay, length of ICU stay, and ICU mortality.

Statistical analysis

The sample size was calculated using the PSS Health tool version 0.3.145. The article by Dana et al. (13) served as a basis to estimate the sample size, considering an in-hospital mortality of 17.6% in patients with BMI of 18.5 to 24.9, 21.7% in those with BMI of 25 to 29.9, 13.8% in those with BMI of 30 to 39.9, and 50% in those with BMI exceeding 40 kg/m². Considering a power of 80%, a significance level of 5%, an effect size (w) of 0.224, and 3 degrees of freedom, a total sample size of 218 subjects was calculated. Since this analysis was retrospective in nature, we planned to include all patients admitted to the ICU of all three hospitals. This approach was chosen to surpass the sample size initially calculated, allowing for multivariate adjustments.

Data were presented as mean and standard deviation, median and interquartile range (IQR), or number (percentage). Comparison between groups were carried out using Student's t test, Mann-Whitney U test, or chi-square test, as appropriate. Patients were divided into two groups: patients with obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m²) and patients without obesity (BMI less than 30 kg/m²). For additional analysis, the patients were further separated into six BMI categories, according to the WHO classification (12).

To better understand the effect of obesity on mortality in critically ill patients with COVID-19 SARS, a logistic regression model was constructed with variables associated with the outcome in the univariate analysis. The model included BMI (independent variable), age, SAPS 3 score, number of comorbidities, and gender. Gender was included due to its biological plausibility in the association with obesity. To assess multicollinearity, variation inflation factors (VIF) was used, with values below 1.5 indicating no significant multicollinearity (14). Three models were constructed with the same variables, but BMI was analyzed differently in each one. In the first model, BMI was analyzed as a dichotomous categorical variable based on a BMI of 30 kg/m². In the second model, it was analyzed as an ordinal categorical variable according to the categories defined by the WHO (12). In the third model, BMI was assessed as a continuous variable.

In the fourth model, the Bayesian information criterion (BIC) was used to compare the performance of a linear model with restricted cubic splines when investigating the relationship

between in-hospital mortality and BMI. Restricted cubic splines were selected due to their ability to capture local patterns and generate reliable estimates, particularly at the extremes of the BMI distribution. This characteristic makes the spline model suitable for detecting marginal effects (15). To construct the spline model, we identified the knot locations based on quantiles at 0.1, 0.5, and 0.9 (16). Specifically, these quantiles corresponded to BMI values of 23, 29, and 39, respectively. The spline models were conducted with and without adjustments for age and SAPS 3 score. No missing data was imputed. Statistical analyses were carried out using R software version 4.2.2 (R Foundation for Scientific Computing) and differences were considered statistically significant at p values < 0.05 .

RESULTS

Study population

From March 2020 to December 2021, a total of 977 patients met the inclusion criteria. Of these, a total of 868 were included for analysis. Figure 1 describes the eligible patients and the reasons for exclusion.

Most patients were male (56%), the mean age was 60 ± 15 years, and the mean SAPS 3 score was 59 ± 15 . The most common pre-existing condition was hypertension (59%), followed by diabetes mellitus (33%). Weight was measured with a bed scale in 86% of patients ($n=747$), whereas a visual estimate was employed in the remaining 14% ($n=121$).

The BMI classes according to the WHO were distributed as follows: 8 individuals (0.9%) were classified as underweight (BMI <18.5 kg/m²), 160 (18.4%) as having a normal BMI (18.5–24.9 kg/m²), and 318 (37%) as overweight (BMI 25–29.9 kg/m²). Obesity (BMI >30 kg/m²) was present in 382 patients (44%). Of these, a total of 217 (57%) were classified as class I obesity (BMI 30–34.9 kg/m²), 93 (24%) as class II (BMI 35–39.9 kg/m²), and 72 (19%) as class III (BMI >40 kg/m²).

The baseline characteristics of the study population are summarized in Table 1. Subjects with obesity were younger and more often women. As expected, obesity was associated with hypertension and asthma.

Primary Outcome

The overall in-hospital mortality was 48%. Among the subgroup of individuals with obesity (BMI >30 kg/m²), the mortality rate was 44%, compared to 50% among those without obesity ($p =0.06$) (Table 2).

Relationship between body mass index and mortality

The results of the three logistic regression models constructed to analyze the relationship between BMI and mortality are shown in Table 3. We also built a logistic regression model excluding patients with visual estimates of body weight (n=121), which showed similar results to the primary analysis (supplementary material 2).

The behavior of BMI in relation to mortality is best seen in Figure 2. The linear model consistently outperformed the spline model in all scenarios. The performance of the restricted cubic spline was probably poorer due to the low number of participants in category 1 (BMI less than 18.5) in our sample.

Secondary and Exploratory Outcomes

Patients with obesity had an ICU mortality of 43%, compared to 49% among patients without obesity ($p = 0.061$). Hospital and ICU length of stay (LOS) did not differ significantly between the two groups, nor did the need for MV (Table 2).

The need for prone positioning was more frequent in patients with obesity. A high percentage of patients with obesity (62%) needed NMBA, although this was not statistically different. The use of vasoactive drugs behaved differently, being less prevalent in patients with obesity (57 versus 68%, $p < 0.001$).

DISCUSSION

The main result of this multicentric retrospective study is that, in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support in the ICU, the presence of obesity was not associated with higher in-hospital mortality. Moreover, patients with a BMI below 25 kg/m² had a higher mortality rate compared to those with a higher BMI, even after adjustments for possible confounding variables.

The paradoxical concept that individuals with obesity do not have higher mortality rates when admitted to the ICU has been a matter of debate over the SARS-CoV-2 pandemic. Diaz et al. (17) suggested that increasing obesity grade was associated with a higher need for intensive care support, but not with higher mortality in the ICU in Colombia. The Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19 (HOPE-COVID-19) registry in Europe (18) did not support the existence of the obesity paradox in the population with COVID-19. However, it should be noted that HOPE-COVID-19 was not conducted exclusively with critically ill patients. Subramaniam et al. evaluated the impact of BMI on survival post-ICU discharge

among patients with COVID-19, suggesting the existence of the obesity paradox. BMI over 40 kg/m² was associated with a higher survival time (19).

A definitive conclusion remained elusive even after a systematic review (20) included 23 studies: 10 studies favored the existence of the obesity paradox for COVID-19, whereas 13 others did not support this hypothesis. To further explore the potential association between BMI and severe COVID-19, we constructed logistic regression models, categorizing BMI in different ways. Our results showed that the dichotomic assessment of obesity did not reach statistical significance, which can be attributed to a type II error or unidentified confounders. However, when an ordinal categorization was used, a survival benefit associated with obesity was identified in all obesity categories, compared to normal/underweight patients. Furthermore, when analyzed as a continuous variable, higher BMI values exhibited a protective effect against mortality. Analyzing BMI as a continuum (dichotomous variable, ordinal categorical variable, and continuous variable) allowed for a better understanding of the behavior of the BMI and mortality curve. The results consistently point in the same direction, in which obesity is not a risk factor for mortality in critically ill patients with SARS due to COVID 19, further supporting the existence of the “obesity paradox.”

The association between BMI and ICU outcomes in the general population of critical patients is unclear. Li et al. (21) found a U-shaped association between BMI and mortality in critically ill patients with sepsis, indicating increased mortality at both ends of the weight spectrum. A retrospective cohort involving 139 hospitals across the United States showed lower short-term mortality in patients with higher BMI compared to those with normal BMI (22). In our study, underweight/normal weight, rather than obesity, was a risk factor for mortality. According to the concept of the obesity paradox, it would be reasonable to assume that these patients may have limited reserves of essential nutrients, or that their underweight status might be attributed to an underlying chronic disease, which could potentially worsen the prognosis. In the same line, the studies of Viana et al. and Tremblay et al. (2, 23) showed that critically ill patients with underweight and low-normal weight had lower survival rates compared to those who were overweight. Gao et al. evaluated the association between BMI and COVID-19 severity in 6.9 million individuals in England. They observed a linear association between BMI and risk of ICU admission, but when they examined BMI and mortality, a J-shaped curve appeared (24). Based on their findings and our results, a more comprehensive analysis of BMI, involving six WHO categories and its assessment as a continuum, may offer a better understanding of its association with mortality. Simply dividing BMI into two categories (with

and without obesity) might fail to capture the U-shaped curve pattern of the relationship between mortality and BMI.

The obesity paradox may not be a paradox at all, but merely the result of confounding factors and selection bias. Obesity might lead to early admission to the ICU, since physicians tend to perceive patients with obesity as being at a higher risk of unfavorable outcomes (25). Patients with obesity might require more rescue therapies, yet they also might respond better to them, possibly pointing to another paradox in the management of patients with obesity. In this sense, Foy et al. (26) have suggested a more pronounced benefit of prone positioning for obese patients, as the distribution volume of alveoli would lead to a more significant improvement in patients with a BMI above 30 kg/m² compared to those with a BMI below 25 kg/m², due to less alveolar volume variation when transitioning from a supine to a prone position. In our study, patients with obesity were more frequently submitted to prone positioning, and a large proportion of them used NMBA. In contrast, they had a significantly lower SAPS 3 score on ICU admission than patients without obesity and used vasoactive drugs less frequently, which might suggest that these individuals had severe but isolated lung dysfunction. One hypothesis is that the immunomodulatory properties of the substances secreted by adipocytes, such as interleukin-10, leptin, and tumor necrosis factor, might induce a chronic inflammatory state. This chronic inflammation could potentially mitigate the effects of the acute inflammatory response during critical illness (27). The development of acute lung injury is primarily attributed to the “cytokine storm,” a dysregulated immune response that appears to be less pronounced in chronically inflamed obese patients (28, 29).

This study presents a comprehensive evaluation of BMI in critically ill patients with COVID-19-related SARS, using different multiple logistic regression models, as well as restricted cubic spline models. However, it holds some limitations. Firstly, relying on BMI as a measure of obesity poses challenges due to the difficulties of accurately measuring weight and height in the ICU setting, perhaps not being the most suitable method for assessing body fat, but it is the most simple and feasible (30). Secondly, its retrospective nature inherently limits the establishment of causal inferences. Thirdly, the study was carried out before large-scale vaccination against COVID-19. Then, the results should be viewed with caution in the context of widespread vaccination. Fourthly, our sample includes few patients classified as underweight (BMI less than 18.5). Therefore, for the construction of the logistic regression model, individuals with a BMI of less than 18.5 and between 18.5 and 24.9 were grouped together. This might have contributed to the linear model performing better than the restricted

cubic spline model. However, we also carried out analyses with BMI as a continuous or dichotomous categorical variable, all pointing in the same direction.

CONCLUSION

In conclusion, obesity was not associated with higher mortality rates in critically ill patients with COVID-19. Moreover, patients with a BMI below 25 kg/m² were the subgroup with the highest mortality rate compared to those in higher BMI categories. These results add to the understanding of the complex relations between body weight and ICU outcomes in different clinical scenarios.

DECLARATIONS

Ethical approval and consent to participate: This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in July 2020 under the title “Association of diabetes mellitus and metabolic abnormalities with morbidity and mortality related to SARS-CoV-2 infection in cohorts of patients admitted to reference hospitals in the state of Rio Grande do Sul” (CAAE 32962620600005327). The study was also approved by the Research Committee of the Hospital Independência in July 2021 with the title “Changes in body composition and nutritional therapy in critically ill patients with COVID-19 and their relationship with outcomes” (PESQ211). The Research Ethics Committee of the Hospital Moinhos de Vento approved the study in June 2020 with the title “Profile and outcomes of adult patients diagnosed with COVID-19 in a hospital in southern Brazil” (CAAE 35233072620.4.0000.5330). Informed consent was waived by the institution for reasons of retrospective design and anonymization of patient identifiers before analysis.

Availability of data and material: All available data are published in this manuscript and in additional material. Patient-level data that underlie the results reported in this article will be shared, after de-identification (text, tables, and figures), with researchers who provide a methodologically sound proposal for scientific research (with the approval of an internal commission). Proposals should be addressed to aperez@hcpa.edu.br. A signed data access agreement will also be required.

REFERENCES

- 1 - Troiano RP, Frongillo EA Jr, et al. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Jan;20(1):63-75.
- 2 - Viana MV, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC endocrine disorders*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1-7, 2014.
- 3 - Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
- 4 - Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. *Current obesity reports*, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 231-244, 2020.
- 5 - Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, et al. Obesity Is Associated With Increased Morbidity But Not Mortality In Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, [S. L.], V. 34, N. 11, P. 1999-2009, 2008.
- 6 - Danninger T, Rezar R, Mamandipoor B, Dankl D, Koköfer A, et al. Underweight but not overweight is associated with excess mortality in septic ICU patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2022 Feb;134(3-4):139-147.
- 7 - Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, et al. The Impact Of Obesity On Covid-19 Complications: A Retrospective Cohort Study. *International Journal Of Obesity*, [S. L.], V. 44, N. 9, P.1832-1837, 2020.
- 8 - Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors Associated With Hospitalization And Critical Illness Among 4,103 Patients With Covid-19 Disease In New York City. *Medrxiv*. [S. L.], P. 1-25, 2020.

- 9 - Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity In Patients With Covid-19: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Metabolism*, [S. L.], V. 113, P. 154378, 2020
- 10 - Brasil. Ministério Da Saúde. Painel Coronavírus Brasil. [s. l.]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 11 - von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9.
- 12 - Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 13 – Dana R, Bannay A, Bourst P, Ziegler C, Losser MR, et al. Obesity And Mortality In Critically Ill Covid-19 Patients With Respiratory Failure. *International Journal Of Obesity*, [S. L.], V. 45, N. 9, P. 2028-2037, 2021.
- 14 - Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Dec;72(6):558-569.
- 15 - Gauthier J, Wu QV, Gooley TA. Cubic splines to model relationships between continuous variables and outcomes: a guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(4):675–80.
- 16 - Harrell FE. General aspects of fitting regression models. *In: Regression modeling strategies*. New York: Springer. 2015. p. 13–44.
- 17 - Díaz JJ, Coral Zuñiga VE, Angarita Gonzalez E, Tabares Rodríguez SC, et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023 Mar 24:S2173-5727(23)00029-2.
- 18 - Abumayyaleh M, Núñez Gil IJ, El-Battrawy I, Estrada V, Becerra-Muñoz VM, et al. Does there exist an obesity paradox in COVID-19? Insights of the international HOPE-COVID-19-registry. *Obes Res Clin Pract*. 2021 May-Jun;15(3):275-280.

- 19 - Subramaniam A, Ling RR, Ridley EJ, Pilcher DV. The impact of body mass index on long-term survival after ICU admission due to COVID-19: A retrospective multicentre study. *Crit Care Resusc.* 2023 Nov 22;25(4):182-192.
- 20 - Vulturar DM, Crivii CB, Orăsan OH, Palade E, Buzoianu AD, et al. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons "Obesity Paradox"- A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Jul 2;11(13):3844.
- 21 - Li S, Zhang W, Fu Z, Liu H. Impact of obesity on all-cause and cause-specific mortality among critically ill men and women: a cohort study on the eICU database. *Front Nutr.* 2023 Apr 21;10:1143404.
- 22 - Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, Klompas M, Suffredini AF, Kadri SS. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med.* 2019 May;47(5):643-650.
- 23 - Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest.* 2003 Apr;123(4):1202-7.
- 24 - Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jun;9(6):350-359.
- 25 - Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, et al. Obesity In The Critically Ill: A Narrative Review. *Intensive Care Med*, [S. L.], V. 45, P. 757–769, 2019
- 26 - Foy BH, Brightling CE, Siddiqui S. Prone positioning reduces ventilation heterogeneity in patients with elevated BMI: implications for COVID-19 pneumonia management? *ERJ Open Res.* 2020 Jul 13;6(2):00292-2020.

- 27 – Bellaver P, Schaeffer AF, Dullius DP, Viana MV, Leitão CB, Rech, TH. Association Of Multiple Glycemic Parameters At Intensive Care Unit Admission With Mortality And Clinical Outcomes In Critically Ill Patients. *Scientific Reports*, [S. L.], V. 9, N. 1, P. 1-9, 2019.
- 28 - Viana MV, Pellegrini JAS, Perez AV, Schwarz P, da Silva D, Teixeira C, Gazzana MB, Rech TH. Association between prolonged corticosteroids use in COVID-19 and increased mortality in hospitalized patients: a retrospective study with inverse probability of treatment weighting analysis. *Crit Care*. 2023 Apr 15;27(1):143.
- 29 - Pellegrini JAS, Rech TH, Schwarz P, de Oliveira ACT, Viecele T, Moraes RB, Sekine L, Viana MV. Incidence of venous thromboembolism among patients with severe COVID-19 requiring mechanical ventilation compared to other causes of respiratory failure: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug;52(2):482-492.
- 30 - Toft-Petersen AP, Wulff J, Harrison DA, Ostermann M, Margaron M, Rowan KM, Dawson D. Exploring the impact of using measured or estimated values for height and weight on the relationship between BMI and acute hospital mortality. *J Crit Care*. 2018 Apr;44:196-202.

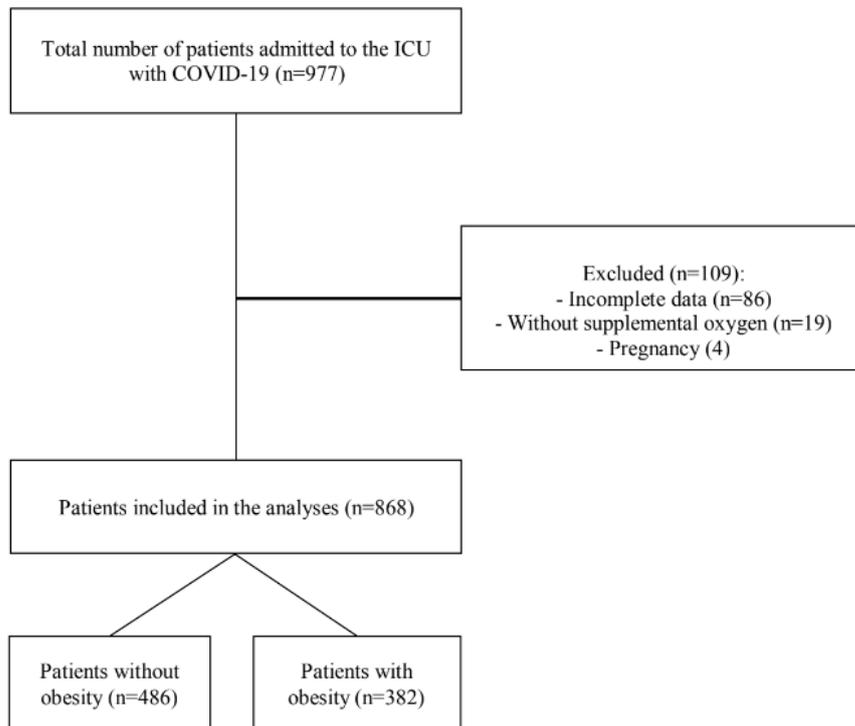


Figure 1. Patient eligibility and enrollment. 977 patients fulfilled inclusion criteria. Of these, 868 were included for analysis: 486 with obesity and 382 without obesity.

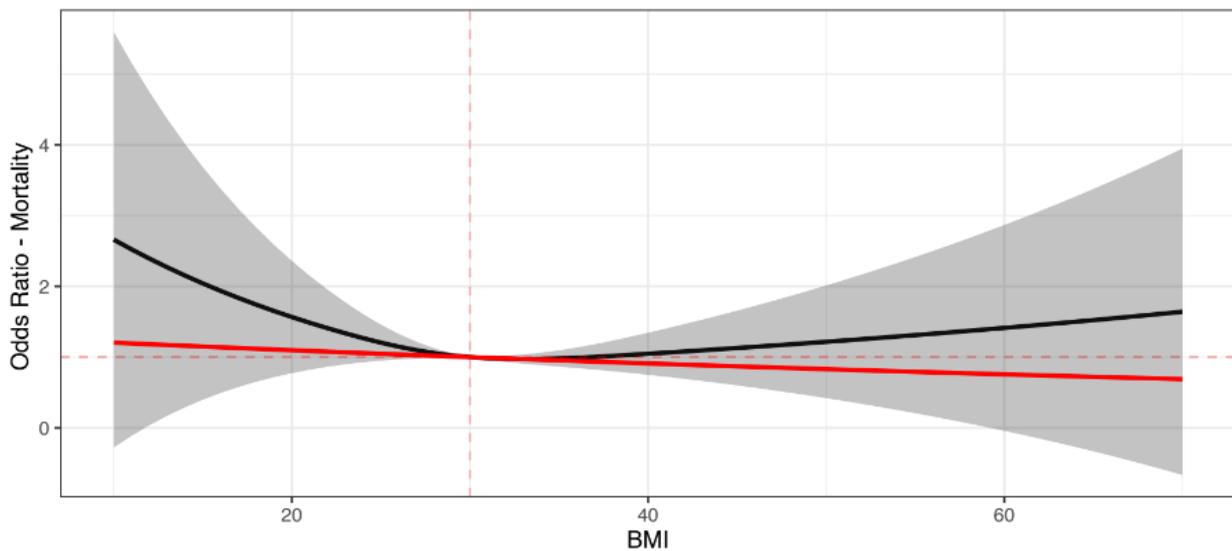


Figure 2: BMI and in-hospital mortality in the linear model (in red) and in the spline model (in black).

Table 1. Baseline characteristics of patients

Characteristic	Overall (n=868)	Patients with obesity (n = 382)	Patients without obesity (n = 486)	p
Demographics				
Age (years)	60 ± 15	57 ± 14	63 ± 15	<0.001
Men (n, %)	488 (56)	190 (50)	298 (61)	<0.001
SAPS 3 score	59 ± 15	57 ± 14	60 ± 5	<0.001
Mean BMI (kg/m ²)	30.31 ± 6.77	36.02 ± 5.92	25.82 ± 2.92	-
BMI categories				-
Underweight and normal weight: <24.9 kg/m ² (n, %)	168 (19)	0	168 (35)	
Overweight: 25–29.9 kg/m ² (n, %)	318 (37)	0	318 (65)	
Obesity I: 30–34.9 kg/m ² (n, %)	217 (25)	217 (57)	0	
Obesity II: 35–39.9 kg/m ² (n, %)	93 (11)	93 (24)	0	
Obesity III: Above 40 kg/m ² (n, %)	72 (8.3)	72 (19)	0	
Number of comorbidities	1 (0,75–2)	1 (0–2)	1 (1–2)	0.6
Corticosteroid use	741 (85)	333 (87)	408 (84)	0.2
Comorbidities				
Hypertension (n, %)	508 (59%)	239 (63%)	269 (55%)	0.032
DM (n, %)	289 (33%)	140 (37%)	149 (31%)	0.063
COPD (n, %)	62 (7.1%)	25 (6.5%)	37 (7.6%)	0.5
Asthma (n, %)	62 (7.1%)	39 (10%)	23 (4.7%)	0.002
CKD (n, %)	73 (8.4%)	30 (7.9%)	43 (8.8%)	0.6

BMI: body mass index. DM: diabetes mellitus. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. CKD: chronic kidney disease. Values are mean ± SD or median and interquartile range.

Table 2. Outcomes of critically ill patients with COVID-19-related severe acute respiratory distress syndrome

Primary Outcome	Overall (n=868)	Patients with obesity (n = 382)	Patients without obesity (n = 486)	p
In-hospital mortality (n, %)	413 (48)	168 (44)	245 (50)	0.060
Secondary Outcomes	Overall (n=868)	Patients with obesity (n = 382)	Patients without obesity (n = 486)	p
In-hospital mortality by BMI categories (n, %)		-	-	<0.001
Underweight and normal weight: <24.9 kg/m ² (n, %)	103 (61)	-	-	
Overweight: 25–29.9 kg/m ² (n, %)	142 (45)	-	-	
Obesity grade I: 30–34.9 kg/m ² (n, %)	106 (49)	-	-	
Obesity grade II: 35–39.9 kg/m ² (n, %)	32 (34)	-	-	
Obesity grade III: above 40 kg/m ² (n, %)	30 (42)	-	-	
ICU mortality (n, %)	402 (46)	163 (43)	239 (49)	0.061
Hospital LOS (days)	18 (11–30)	19 (11–30)	17 (11–29)	0.6
ICU LOS (days)	13 (6–22)	13 (6–22)	12 (6–21)	0.6
Need for MV (n, %)	639 (74)	273 (71)	366 (75)	0.2
Use of NMBA (n, %)	508 (59)	237 (62)	271 (56)	0.062
Need for prone positioning (n, %)	297 (34)	162 (42)	135 (28)	<0.001
Use of vasoactive drugs (n, %)	545 (63)	216 (57)	329 (68)	<0.001
Maximum ventilatory support				0.3
Nasal prongs (n, %)	13 (1.5)	4 (1)	9 (1.9)	
Non-rebreather face mask (n,%)	22 (2.5)	8 (2.1)	14 (2.9)	
HFNC (n,%)	150 (17)	75 (20)	75 (15)	
NIV (n,%)	44 (5.1)	22 (5.8)	22 (4.5)	
MV (n, %)	639 (74)	273 (71)	366 (75)	

ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; NMBA: neuromuscular blocking agents; HFNP: high flow nasal cannula; NIV: non-invasive ventilation. Values are mean ± SD or median and interquartile range.

Table 3. Logistic regression models for mortality using BMI as continuous, dichotomous, or ordinal variable

BMI as a dichotomous categorical variable (above or below 30 kg/m²)	Odds Ratio	95% CI	p-value
Age	1.04	1.03–1.05	<0.001
SAPS 3 score	1.07	1.05–1.08	<0.001
Number of comorbidities	1.32	1.18–1.47	<0.001
Male sex	0.96	0.73–1.26	0.76
BMI above 30 kg/m²	0.77	0.59–1.01	0.059
BMI according to WHO categories	Odds Ratio	95% CI	p-value
Age	1.04	1.03–1.05	<0.001
SAPS 3 score	1.07	1.05–1.08	<0.001
Number of comorbidities	1.32	1.18–1.47	<0.001
Male sex	0.96	0.73–1.26	0.76
BMI			<0.001
Lower than 24.9 kg/m ²	Reference		
25–29.9 kg/m ²	0.51	0.35–0.74	
30–34.9 kg/m ²	0.60	0.40–0.91	
35–39.9 kg/m ²	0.33	0.19–0.56	
Above 40 kg/m ²	0.45	0.26–0.79	
BMI as a continuous variable	Odds Ratio for mortality	95% CI	p-value
Age	1.04	1.03–1.05	<0.001
SAPS 3 score	1.07	1.05–1.08	<0.001
Number of comorbidities	1.32	1.18–1.47	<0.001
Male sex	0.96	0.73–1.26	0.76
Highest BMI	0.97	0.95–0.99	<0.001

BMI: body mass index, WHO: World Health Organization; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3.

Supplementary material 1. STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies.

	Item No	Recommendation	Check	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	No	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Yes	3
Introduction				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Yes	4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Yes	4
Methods				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Yes	5
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Yes	5
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	Yes	5
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	-	-
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Yes	5 and 6
Data sources/measurement	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	Yes	5 and 6
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Yes	7
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Yes	6
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Yes	7
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Yes	6 and 7
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	Yes	7
		(c) Explain how missing data were addressed	Yes	Fig. 1
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	-	-
		(e) Describe any sensitivity analyses	Yes	7
Results				
Participants	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	Yes	Fig. 1
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Yes	Fig. 1
		(c) Consider use of a flow diagram	Yes	Fig. 1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Yes	Table 1 and pg. 8
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Yes	Fig 1
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	Yes	5
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	Yes	8
Main results	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	Yes	Table 2

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	Yes	8 and 9
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	No	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Yes	Table 3
Discussion				
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Yes	10
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Yes	12
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Yes	10 and 11
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	No	
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	-	-

Supplementary Material 2. Logistic regression model excluding the 121 patients with visual estimates of body weight.

BMI according to WHO categories (n=747)	Odds Ratio	95% CI	p -value
Age	1.04	1.03–1.05	<0.001
SAPS 3 score	1.06	1.05–1.08	<0.001
Number of comorbidities	1.25	1.11–1.40	<0.001
Male sex	1.03	0.77–1.38	0.82
BMI			<0.003
Lower than 24.9 kg/m ²	-	-	
25–29.9 kg/m ²	0.53	0.35–0.79	
30–34.9 kg/m ²	0.64	0.41–0.98	
35–39.9 kg/m ²	0.39	0.22–0.68	
Above 40 kg/m ²	0.43	0.23–0.80	

BMI: body mass index, WHO: World Health Organization; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os dados apresentados nessa dissertação, concluímos que a obesidade não se associou com maior mortalidade intra-hospitalar entre pacientes criticamente doentes com pneumonia por Covid-19. Além disso, o estrato de IMC menor que 25 kg/m² foi o que apresentou maior mortalidade quando comparado aos demais. Esses achados sustentam, pelo menos parcialmente, a existência do paradoxo da obesidade em pacientes criticamente doentes: pacientes com obesidade internados na UTI não apresentaram maior mortalidade.

Os motivos para justificar a ausência de associação entre obesidade e mortalidade na UTI são inúmeros. Um deles seria a presença de um estado inflamatório crônico induzido pelas propriedades imunomodulatórias de substâncias secretadas pelos adipócitos, como IL-10 e TNF. Essa inflamação crônica poderia atenuar os efeitos da resposta inflamatória aguda durante a doença crítica. Acredita-se que na SRAG por Covid-19 ocorra uma “tempestade de citocinas” responsável pela lesão pulmonar, mas essa seria menos intensa nos pacientes com obesidade. Além disso, a maior mortalidade do grupo com IMC menor que 25 kg/m² identificada no nosso estudo pode estar associada a uma doença crônica subjacente não identificada ou a uma limitação de reservas nutricionais.

Nós preferimos interpretar que a obesidade não se mostrou um fator de risco para mortalidade nos pacientes criticamente doentes, em vez de entendê-la como um fator protetor. Essa diferenciação entre fator protetor e fator de risco é necessária. Com a análise estatística robusta que realizamos da associação entre IMC e mortalidade, podemos dizer que a obesidade não aumentou a mortalidade nos pacientes criticamente doentes com pneumonia por Covid-19. No entanto, analisando nossos resultados em conjunto com o que se sabe sobre a epidemiologia da obesidade e sua associação com outras doenças, não podemos defini-la como um fator protetor.

Há uma ideia de saúde pública com evidência científica suficiente de que uma faixa de IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² é saudável e que a obesidade está associada com o desenvolvimento de diversas doenças crônicas. Transmitir a ideia de que a obesidade possa conferir proteção contra mortalidade durante a doença crítica poderia levar a um aumento da carga de doenças relacionadas à obesidade em um sistema de saúde que já está sobrecarregado. Justamente por esse motivo é importante avaliar o impacto da obesidade no contexto da doença crítica.

O que podemos concluir a partir dos nossos dados é que, no contexto de pneumonia por Covid-19, IMC elevado não foi fator de risco para mortalidade. O aumento da prevalência da

obesidade faz com que seja necessário entender como esses pacientes se comportam em diferentes contextos de saúde. Os nossos resultados trazem informações sobre a população de pacientes admitidos na UTI, e não devem ser extrapolados para populações de pacientes que não estejam criticamente doentes.

Consideramos também que o IMC, quando avaliado de forma dicotômica ou mesmo categórica ordinal, oferece informações incompletas, não conseguindo captar o formato em U ou J da curva de mortalidade. O ponto de inflexão para aumento da mortalidade pode estar entre um dos estratos e a categorização impede a detecção do valor específico. Sabemos das inconsistências de usar o IMC para avaliar obesidade em pacientes criticamente doentes: ele não mede de fato a quantidade de gordura corporal, o peso pode estar superestimado devido ao aporte de fluidos endovenosos e erros de aferição da altura são comuns. Outros métodos de avaliação como a relação cintura/quadril e circunferência da cintura já mostraram ser melhores em detectar a associação com desfechos do que o IMC. No entanto, é inegável que, no contexto da doença crítica, o IMC é a medida de avaliação da obesidade mais factível que dispomos. O ideal para avaliar a existência do paradoxo da obesidade seria quantificar a gordura corporal com métodos diagnósticos mais apurados, como tomografia computadorizada, a fim de quantificar a gordura visceral e a gordura subcutânea. No entanto, isso é pouco factível no cenário do paciente instável.

Outros estudos também mostraram que a obesidade não esteve associada à maior mortalidade em pacientes com sepse, pós-operatório de cirurgia cardíaca e trauma, sugerindo que a ausência de risco não seja restrita ao contexto de SDRA ou da Covid-19, mas seja um padrão geral na doença crítica.

Busca-se estabelecer o ponto de corte do IMC, a partir do qual a mortalidade sofre impactos. Entretanto, não há um valor de IMC que confira risco aplicável a todos os indivíduos. Na doença crítica, outras variáveis como a idade, por exemplo, irão influenciar o valor de IMC no qual a mortalidade é mais baixa. Embora pareça desejável estabelecer que exista um peso ideal, ele não será o mesmo para todos os indivíduos, nem durante todas as fases da vida e nem mesmo durante estados de saúde e de doença.

A relação entre obesidade e desfechos na doença crítica segue indefinida. Nosso trabalho acrescenta informações importantes sobre a associação entre IMC e mortalidade em pacientes com SDRA por Covid-19. Em um cenário de aumento da obesidade, essa relação merece continuar sendo estudada, possibilitando a adequação de terapias e a melhor definição de prognóstico em cada população.

OUTRA PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA NO PERÍODO DO MESTRADO

Além do artigo que faz parte da presente dissertação, ao longo do período do mestrado foi publicado o seguinte manuscrito:

Viana, M.V., Pellegrini, J.A.S., Perez, A.V. et al. Association between prolonged corticosteroids use in COVID-19 and increased mortality in hospitalized patients: a retrospective study with inverse probability of treatment weighting analysis. *Crit Care* 27, 143 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04434-5>