MARIA HELENA MÜLLER DITTRICH

**Avaliação do uso “precoce” de albumina em crianças com
queimadura extensa: um ensaio clínico randomizado
controlado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Werther Brunow de
Carvalho

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dittrich, Maria Helena Müller

Avaliação do uso “precoce” de albumina em crianças com queimadura
extensa : um ensaio clínico randomizado controlado / Maria Helena Müller
Dittrich. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Werther Brunow de Carvalho.

Descritores: 1.Ressuscitação 2.Queimaduras 3.Criança 4.Albuminas
5.Ensaio clínico controlado aleatório 6.Pediatria

USP/FM/DBD-399/14

*Dedico esta pesquisa aos meus maiores amores e melhores projetos: Nicole,
Vinícius e Sophia,
razão do meu viver e fonte contínua de inspiração.*

*Às minhas avós Maria Rosa Müller e Hillmann Kipper Dittrich (in memoriam),
tão importantes em minha vida, tão presentes em meu coração.*

*Aos pacientes pediátricos queimados não sobreviventes do CTQ de
Londrina e suas famílias. Lembro-me de cada face e de cada olhar com
nitidez. Anjos que me ensinaram imensamente e muito mais fizeram por mim
do que eu pude fazer por eles.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar presente em minha vida, e por me conduzir e capacitar, permitindo a realização de mais este sonho.

Ao Professor Dr. Werther Brunow de Carvalho, pela confiança plena depositada e por ter acreditado na possibilidade da realização deste estudo. Seus exemplos de força, trabalho, integridade, determinação, seriedade, dedicação e amor à Pediatria seguirão comigo eternamente.

Ao Professor Edson Lavado, pela disponibilidade para a avaliação dos dados estatísticos e pelo auxílio com os resultados.

Aos meus filhos lindos, Nicole, Vinícius e Sophia, presentes de Deus em minha vida. Obrigada por existirem e me fazerem sorrir todos os dias. Sem vocês, nada teria sentido.

Ao meu esposo, José Guilherme, pelo amor, pela paciência e pela tolerância exercitados ao longo do caminho, e pela difícil espera em meus dias fora de casa. Sua tarefa foi desempenhada com talento e dedicação tão naturais que apenas reafirmou o que todos nós já sabíamos: você é o melhor pai do mundo.

Aos meus pais, Clovis e Rosicler, a quem devo a minha vida, todas as minhas conquistas e que me ensinaram a perseverar.

À minha sogra Maria Eni, pelo companheirismo e incentivo sempre presentes. Sua colaboração foi fundamental e, sem ela, teria sido impossível a concretização deste trabalho. Minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos Clovis e Roberto, pela amizade, pela cumplicidade e pelo apoio incondicional.

A toda minha família que tanto amo, pela generosidade, pelo carinho, pela paciência, pelo suporte e pela tolerância sem limites em todos os momentos. A distância não nos afasta e sim nos mostra que, mesmo nas adversidades, estamos presentes uns na vida dos outros.

A todos os Professores do curso de Pós-Graduação em Pediatria, que, com dedicação, entusiasmo e seu infinito dom de ensinar, tive a oportunidade de aprender de forma especialmente profunda e crítica. Com eles, pude entender que as nossas verdades são transitórias e, por meio deles, foi alimentada, ainda mais em mim, a vontade de estudar e produzir continuamente.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação, pelos momentos felizes e de experiências compartilhados. Tão bom seria se pudéssemos nos dedicar exclusivamente às pesquisas, porém precisamos seguir nossa caminhada. Certamente, nos reencontraremos num futuro próximo para dividir novas conquistas.

Aos colegas médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e funcionários do CTQ do Hospital Universitário de Londrina, pelas palavras de incentivo nos momentos difíceis e de angústia. Especialmente à Dra. Erika Cristiane Mayumi Mimura, ao Dr. Jorge Mali Junior e ao Dr. Luiz Fernando Tibery Queiroz sempre presentes, e à Profa. Dra. Lucienne Tibery Queiroz Cardoso, pela generosidade e confiança.

À Dra. Luiza Kazuko Moriya, pela amizade, pela força, pela compreensão, pelo carinho, e, especialmente, pelo apoio durante o período em que estive distante de nossas atividades da prática clínica. Minha admiração profissional a um espelho para muitas gerações de residentes e pediatras. Minha grande companheira de especialidade, que nossas lutas de classe não tenham sido em vão.

À minha querida amiga de todos os tempos, Dra. Flaviane Pereira Martins, sempre presente e apta a me ouvir com tranquilidade, nos bons e maus dias de UTI, e pela seriedade, pela ética, pela disponibilidade e pelo profissionalismo que carrega consigo, motivo de exemplo e orgulho dos colegas da Pediatria e Cirurgia Pediátrica. Continuaremos a compartilhar pacientes enquanto seguirmos nesta jornada.

Aos residentes da UTI Pediátrica do Hospital Universitário de Londrina, Vivian, Rafael e Mário, pela compreensão neste ano difícil de ausências e pela atenção às crianças do CTQ.

Às secretárias da Pós-Graduação, Mônica e Rosângela, e à bibliotecária Mariza, do Instituto da Criança, sempre dispostas e empenhadas a me atender e a me auxiliar prontamente.

Finalmente, meu profundo e infinito agradecimento aos pequenos pacientes queimados e a suas famílias pela colaboração essencial na realização deste estudo.

“Houve um tempo em que o nosso poder perante a morte era muito pequeno. E por isso os homens e mulheres dedicavam-se a ouvir a sua voz e podiam tornar-se sábios na arte de viver. Hoje, o nosso poder aumentou, a morte foi definida como inimiga a ser derrotada, fomos possuídos pela fantasia onipotente de que nos livramos de seu toque. Com isso, nós nos tornamos surdos às lições que ela pode nos ensinar. E nos encontramos diante do perigo de que, quanto mais poderosos formos diante dela (inutilmente, porque só podemos adiar...) mais tolos nos tornamos na arte de viver”.

(Rubem Alves, A morte como conselheira)

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 JUSTIFICATIVA	9
3 OBJETIVOS	11
4 METODOLOGIA.....	13
4.1 Delineamento do estudo	13
4.2 Critérios de inclusão	13
4.3 Critérios de exclusão	14
4.4 Tamanho da amostra	14
4.5 Procedimento de randomização	15
4.6 Intervenções	16
4.7 Monitoração dos pacientes	17
4.8 Variáveis	18
4.9 Análise estatística	21
4.10 Considerações éticas.....	21
5 RESULTADOS	24
5.1 Características demográficas.....	24
5.2 Aspectos clínicos	24
6 DISCUSSÃO.....	29
6.1 Limitações.....	50
7 CONCLUSÕES.....	53
8 ANEXOS.....	55
Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UEL	55
Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.	56
Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	57
Anexo D – Planilha mostrando os resultados brutos encontrados.....	59
9 REFERÊNCIAS	62

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
ABSI	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
Alb	Solução de Albumina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CTQ	Centro de Tratamento de Queimados
DU	Débito Urinário
FC	Frequência Cardíaca
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
h	hora
HUL	Hospital Universitário de Londrina
Kg	Quilogramas
ml	mililitros
PA	Pressão Arterial
PRISM	<i>Pediatric Risk of Mortality</i>
RL	Ringer Lactato
RR	Risco Relativo
SCol	Solução Coloide
SCQ	Superfície Corporal Queimada
SCris	Solução Cristaloide
SISNEP	Sistema Nacional de Ética em Pesquisa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de pacientes mostrando o screening e a randomização após aplicação dos critérios de exclusão.	16
-----------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes nos Grupos Controle e Intervenção24
Tabela 2	Resultados obtidos após infusão de albumina entre 8 e 12 horas no Grupo Intervenção e após 24 horas no Grupo Controle27
Tabela 3	Planilha mostrando os resultados brutos encontrados.50

RESUMO

Dittrich MHM. *Avaliação do uso “precoces” de albumina em crianças com queimadura extensa: um ensaio clínico randomizado controlado* [Dissertação]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A reanimação fluídica da criança queimada é um desafio devido à intolerância à insuficiente ou excessiva oferta de líquidos. Há dúvidas em relação à utilização de solução colóide na ressuscitação volêmica e também quanto ao melhor momento a ser administrada. O momento ideal para a administração de albumina permanece em foco de debate, se deveria ser utilizada como estratégia de resgate, quando o volume de cristalóide infundido se torna excessivo, ou rotineiramente, como intervenção primária em pacientes com queimaduras extensas. **Objetivos:** Avaliar e comparar quanto a evolução clínica de crianças com lesões térmicas que receberam abordagem de infusão precoce (entre 8 e 12 horas do acidente) de solução colóide natural *versus* crianças que receberam abordagem de infusão tardia (após 24 horas do acidente) da mesma solução para reanimação na fase aguda. **Metodologia:** Ensaio Clínico Randomizado Controlado, realizado no Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário de Londrina. Foram estudadas 46 crianças (1 a 12 anos), apresentando entre 15% e 45% de Superfície Corporal Queimada, admitidas até a 12^a hora após o acidente. Intervenção: Para a ressuscitação hídrica dos pacientes, foi utilizada solução cristalóide baseada na Fórmula de Parkland modificada, ajustada de acordo com o débito urinário. O Grupo Intervenção (23 pacientes) foi randomizado para receber solução de albumina entre 8 e 12 horas do acidente, e o Grupo Controle (23 pacientes) recebeu a mesma solução após 24 horas do acidente. **Resultados:** Houve possibilidade de redução de infusão de solução cristalóide durante o período de ressuscitação dos pacientes. O grupo Intervenção recebeu um volume de solução cristalóide com uma mediana de -31,99% ($P=0,025$) no 1º dia, -19,37% ($P=0,002$) no 2º dia e -45,3% ($P=0,002$) no 3º dia de ressuscitação. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos em relação à diurese. A incidência acumulada de *fluid creep* na população estudada foi de 30,43% ($n=14$). O RR para o desenvolvimento do *fluid creep* no Grupo Intervenção foi de 0,0769 (IC 95% 0,0109 a 0,5407). A mediana do tempo de internação dos pacientes do Grupo Controle foi de 18 (15-21) dias e a do Grupo Intervenção foi de 14 (10-17) dias, $P=0,004$. **Conclusões:** A infusão precoce de solução de albumina em crianças com queimaduras entre 15% e 45% de superfície corporal reduziu a necessidade de infusão de solução cristalóide no período de ressuscitação. Foram identificados significativamente menos casos de *fluid creep* e observado menor tempo de internação entre pacientes que receberam albumina precocemente.

Descritores: Ressuscitação; Queimaduras; Criança; Albuminas; Ensaio clínico controlado aleatório; Pediatria.

ABSTRACT

Dittrich MMH. *Evaluation of the "early" use of albumin in children with extensive burns: a clinical randomized controlled trial* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Introduction: The fluidic resuscitation of burned children is a challenge due to intolerance to insufficient or excessive supply of liquids. There are questions regarding the use of colloids in fluid resuscitation solution as well as the timing of the administration. The ideal time for the administration of albumin, in other words whether it should be used as a rescue strategy when the volume of crystalloid infused becomes excessive, or routinely, as primary intervention for patients with extensive burns, remains in the focus of discussion. **Objectives:** Evaluate the clinical outcomes of children with burn injuries who have received early infusion treatment (between 8 and 12 hours after the accident) with natural colloids solution compared to the children who have received late infusion treatment (24 hours after the accident) with the same solution, in order to resuscitate them in the acute phase. **Methods:** Randomized Controlled Trial carried out at the Burn Treatment Center, State University of Londrina. Forty-six children (1 to 12 year olds) who had between 15% and 45% total body surface area and were admitted up to 12 hours after the accident were studied. Intervention: For the fluid resuscitation of patients, a crystalloid solution based on modified Parkland Formula was adjusted according to urine output. The Intervention Group (n= 23) were randomized to receive albumin solution between 8 and 12 hours after the accident and the Control Group (n= 23) received the same solution later than 24 hours after the burn injury. **Results:** During the resuscitation of patients, it was possible to reduce the infusion of crystalloid solution. The Intervention Group required a volume of crystalloid solution with a median of -31.99% (P = 0.025) on day 1, - 19.37% (P = 0.002) on day 2 and -45.3% (P = 0.002) on day 3 of resuscitation. No significant differences were observed in the groups in relation to diuresis. The cumulative incidence of *fluid creep* in the population studied was 30.43% (n=14). The RR for the development of *fluid creep* in the Intervention Group was 0.0769 (IC 95% 0.0109 to 0.5407). The patients in the Control Group spent an average time of 18 (15-21) days in hospital, while the patients in the Intervention Group spent 14 (10-17) days, P=0,004. **Conclusions:** The early infusion of albumin solution in children with 15% to 45% total body surface area reduced the need of crystalloid infused during the resuscitation period. Significantly lower cases of fluid creep were identified and lower length of stay was observed among patients who were treated earlier with albumin.

Descriptors: Resuscitation; Burns; Child; Albumins; Randomized controlled trial; Pediatrics.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As queimaduras são importantes eventos traumáticos que, apesar de preveníveis, mostram-se relativamente comuns na população pediátrica, constituindo uma proporção substancial em admissões hospitalares. Levam a modificações metabólicas e hormonais que podem persistir por tempo prolongado no período pós-traumático. São causa de considerável morbidade e mortalidade, e apresentam um grande impacto econômico pelo seu alto custo de tratamento, devido à longa hospitalização e reabilitação do paciente queimado.¹⁻⁶

Estima-se que, em todo o mundo, 6 milhões de pessoas ao ano procurem atendimento médico devido a acidentes com queimaduras. A cada ano, mais de meio milhão de pessoas sofrem acidentes por queimaduras nos Estados Unidos e, embora a maioria delas receba tratamento ambulatorial, ainda assim, 50.000 pacientes necessitam de admissão hospitalar e tratamento em centro de queimados.⁷ As queimaduras na faixa etária pediátrica requerem cuidados hospitalares com maior frequência comparado a outros tipos de trauma. Além disso, produzem sequelas físicas e psíquicas irreversíveis e permanentes em muitos casos.²

Dentre os acidentes, apenas os automobilísticos causam mais mortes do que as queimaduras. A mortalidade é substancialmente maior em crianças e idosos. Dois terços de todos os acidentes envolvendo queimaduras acontecem no ambiente doméstico, e a maioria deles envolve

peessoas jovens e crianças. Estas últimas são mais frequentemente acometidas por escaldaduras por líquidos superaquecidos nas cozinhas de suas residências. A lesão inalatória tem um grande impacto atualmente, tanto na mortalidade precoce quanto tardia.^{8,9}

Dados dos últimos 10 anos obtidos do *National Burn Repository*, banco de dados da *American Burn Association*, evidenciam que crianças menores de 5 anos somam 19% de todos os casos e que a mortalidade aumenta progressivamente com a extensão da queimadura. Para o grupo de pacientes com queimaduras entre 60 e 69,9% de superfície corporal, a mortalidade é de 43,8%, e alcança 83,9% naqueles que apresentam queimaduras com extensão superior a 90% de superfície corporal. A presença de injúria inalatória aumenta em 16 vezes o risco de morte.¹⁰

Dados obtidos por meio do DATASUS mostram que, no Brasil, em 2013, foram internados 7.271 pacientes devido à exposição à fumaça, ao fogo e às chamas (Grupo de Causas X00 – X09 - CID 10) e 7.114 pacientes devido a acidentes por contato com fonte de calor e substâncias quentes (Grupo de Causas X10 – X19 - CID 10). A mortalidade geral referida foi de 2,22%. De todos os óbitos ocorridos por queimaduras de qualquer etiologia no Brasil, no ano de 2011, 12% ocorreram em crianças com idade até 14 anos. Dados referentes a queimaduras elétricas e químicas em crianças são nebulosos e escassos, não sendo possível realizar alguma consideração a respeito.¹¹ Estima-se que ocorram, no Brasil, aproximadamente, um milhão de acidentes por queimaduras e em torno de 50.000 internamentos ao ano.¹²

A queimadura implica em lesão e destruição da pele e/ou seu conteúdo por uma fonte de energia térmica, elétrica, química, radiação ou uma combinação delas. Após a queimadura, ocorrem grandes mudanças fisiológicas, determinando um cenário denominado *The Burn Syndrome*, caracterizado por: desequilíbrio hidroeletrólítico, devido à perda da integridade vascular; distúrbios metabólicos; contaminação bacteriana dos tecidos que ocorre pela perda da integridade da pele e complicações de órgãos vitais. Falência de múltiplos órgãos é a via final comum que conduz tardiamente ao óbito do paciente queimado.¹³

Sem uma rápida e efetiva intervenção, a hipovolemia e o *Burn Shock* irão se desenvolver se a queimadura envolve mais do que 15% de superfície corporal. O atraso na reanimação em 2 horas pode complicar a ressuscitação e aumentar a mortalidade. O *Burn Shock* é uma combinação de choque hipovolêmico e distributivo, manifestada por depleção do volume intravascular, pressão de artéria pulmonar baixa, resistência vascular periférica elevada e diminuição do débito cardíaco. O mecanismo de redução do débito cardíaco é multifatorial, resultado de diminuição do volume plasmático, aumento da pós-carga e redução da contratilidade miocárdica. Estudos sugerem que o comprometimento da contratilidade miocárdica é comumente causado por mediadores circulantes, como o fator de necrose tumoral alfa, entretanto, níveis reduzidos de cálcio estão também envolvidos nesta fisiopatologia.¹⁴

A determinação de um regime efetivo de ressuscitação é um dos desafios do tratamento moderno do paciente queimado. No final dos anos 60,

quando Baxter publicou sua fórmula de ressuscitação, não era incomum pacientes queimados evoluírem para óbito devido a complicações da inadequada ressuscitação. A agressiva reanimação fluídica proposta determinou um controle da falência renal e uma redução significativa da mortalidade. Atualmente, continuam a ser discutidos os detalhes dos protocolos de ressuscitação, particularmente o uso de coloide. O coloide foi excluído da fórmula original de Baxter durante consenso em que a fórmula foi adaptada. Esta modificação foi amplamente aceita, até que, recentemente, muitos estudos têm identificado excesso na infusão de líquidos durante a ressuscitação de pacientes queimados que, associado ao abandono da reposição de solução coloide, parece contribuir de forma combinada para o surgimento do *fluid creep*. Este fenômeno, descrito por Pruitt, há pouco mais de uma década, e que tem sido amplamente discutido, é caracterizado por edema insidioso que determina importantes repercussões sistêmicas, como edema pulmonar, aprofundamento das lesões queimadas e síndrome compartimental abdominal.^{15,16}

As metas primárias da ressuscitação hídrica em crianças queimadas seguem os mesmos princípios da ressuscitação de adultos queimados, ou seja, restaurar a volemia que é sequestrada devido ao trauma térmico de forma adequada, corrigir os distúrbios hidroeletrólíticos e, simultaneamente, limitar a falência renal (*underresuscitation*) e o edema pulmonar (*overresuscitation*). Porém, a ressuscitação se torna mais complexa na criança devido ao fato de que a perda líquida é proporcionalmente maior nesta faixa etária, explicado pela maior relação entre superfície corporal e

peso comparativamente ao adulto. Portanto, crianças queimadas necessitam de mais volume/kg de peso, comparativamente a adultos queimados.^{17,18}

Somando-se a isso, deve-se levar em consideração o pequeno volume de sangue circulante, o que significa que pequena modificação na infusão de líquidos pode rapidamente levar à hipovolemia ou a edema se houver oferta insuficiente ou excessiva de líquidos, respectivamente.¹⁹ Além de reservas fisiopatológicas limitadas, menor tamanho e intolerância a *over* ou *underresuscitation*, e, portanto, necessidade de maior precisão em relação ao cálculo do volume a ser infundido, as crianças requerem adicional atenção por meio de monitoração cuidadosa durante a ressuscitação. Portanto, a reposição volêmica, após a injúria térmica, em crianças, é um cenário único de significantes desafios e vigilância constante. Crianças menores de 4 anos de idade têm um aumento de 6 vezes na mortalidade, comparado a um adulto similarmente queimado.¹⁷

Há que se considerar que, mesmo uma ressuscitação adequada em casos de *Burn Shock*, poderá não proporcionar a completa normalização das variáveis fisiológicas em pequeno período de tempo, visto que a queimadura ocasiona respostas celulares e hormonais contínuas, e a ressuscitação completa pode se estender por 48 a 72 horas após a agressão térmica.

O desafio maior é fornecer uma reposição hídrica suficiente para manter a perfusão tecidual sem causar sobrecarga, até que haja a resolução gradual das alterações fisiológicas promovidas pela queimadura.¹⁷

Após a identificação e descrição do *fluid creep*, inúmeros autores têm estudado suas complicações e demonstrado maneiras de se obter o seu

controle.²⁰ Apesar do fenômeno ser observado na faixa etária pediátrica e suas complicações serem igualmente graves na criança queimada, há escassos estudos publicados, e aqueles encontrados representam uma versão similar de investigações realizadas em adultos.

Baseado em resultados de pesquisas já desenvolvidas, para a realização deste estudo, assumiu-se que a utilização de albumina na reanimação hídrica de pacientes com queimaduras extensas pode trazer benefícios.

A hipótese desta pesquisa é que a abordagem de infusão precoce de albumina, entre 8 e 12 horas, melhore a evolução clínica de crianças com queimaduras extensas, possibilitando a redução da infusão de solução cristaloide, do fenômeno *fluid creep*, suas conseqüentes complicações e do tempo de internação. Para fins de definição, consideraremos como referencial que o termo infusão precoce de albumina será utilizado quando essa for administrada no período entre 8 e 12 horas após a lesão térmica e infusão tardia quando a administração dessa solução ocorrer após 24 horas do acidente com queimadura.

2 JUSTIFICATIVA

Controvérsias, no que diz respeito à ressuscitação fluídica de pacientes queimados, persistem há mais de quatro décadas. Permanecem em debate as dúvidas em relação à utilização de solução colóide na fase aguda da ressuscitação hídrica, e qual o melhor momento para que a albumina seja administrada, como estratégia de resgate quando o volume de cristalóide infundido se torna excessivo ou rotineiramente como uma intervenção primária em pacientes com queimaduras extensas. Além disso, a extensão da queimadura a partir da qual esta abordagem deve ser realizada também continua indefinida.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Avaliar modificações na evolução clínica de crianças com queimaduras extensas quando submetidas à infusão precoce de solução colóide natural (entre 8 e 12 horas do momento do acidente) em comparação àquelas que recebem a mesma solução mais tardiamente (após 24 horas do acidente), com o intuito de identificar o melhor momento para a administração desta solução. Os aspectos clínicos avaliados foram relativos à possibilidade de redução de infusão de solução cristalóide prevista, ao surgimento do fenômeno *fluid creep* e ao tempo de internação.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado controlado que envolveu crianças queimadas atendidas no Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário de Londrina. O período de coleta de dados da pesquisa teve seu início em junho de 2012 e término em janeiro de 2014. O Grupo Intervenção recebeu albumina entre 8 e 12 horas após o acidente e o Grupo Controle recebeu albumina após 24 horas do acidente.

4.2 Critérios de inclusão

Foram elegíveis para a participação neste estudo crianças com faixa etária entre 1 a 12 anos, que apresentaram queimaduras com comprometimento de extensão maior do que 15% de Superfície Corporal Queimada (SCQ), e profundidade de 2º e 3º graus, e que foram admitidas até a 12ª hora do momento do acidente no Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário de Londrina (CTQ – HUL). Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pela equipe da Cirurgia Plástica em relação à profundidade e extensão da queimadura, e foram classificados segundo a Tabela de Lund e Browder.²¹

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com faixa etária menor que 12 meses e maior que 12 anos; todas as crianças que apresentaram queimaduras com extensão menor que 15% SCQ e muito extensas (acima de 45% SCQ); pacientes que deram entrada no CTQ com tempo superior a 12 horas da ocorrência do acidente; crianças que se apresentaram com deterioração do estado hemodinâmico já no período de admissão hospitalar; pacientes com comorbidades relacionadas a hepatopatias, nefropatias e cardiopatias; crianças com queimaduras elétricas, de vias aéreas ou traumas associados.

4.4 Tamanho da amostra

O número de participantes do estudo foi de 46 indivíduos, assumindo a ocorrência de 1 milhão de queimaduras/ano no Brasil e de *fluid creep* em 50% dos pacientes com queimaduras graves. Foi calculada uma amostra de 21 indivíduos em cada grupo de estudo, considerando $\alpha = 0,05$ e 90% de poder estatístico para detectar diferença de 40% na formação de edema. Porém, foi considerado 10% de erro, tendo sido estimados, consequentemente, 23 indivíduos para cada grupo.^{12,22}

A fórmula utilizada para o cálculo da amostra foi:

$$n = \frac{(P_1 \cdot Q_1) + (P_2 \cdot Q_2) \cdot 10,5}{(P_1 - P_2)^2}$$

Sendo $P_1 = 50$ (em torno de 50% dos pacientes que utilizam solução cristaloide desenvolvem edema) (16,23)

$P_2 = 8,9$

$$n = \frac{(50 \cdot 50) + (8,9 \cdot 91,1) \cdot 10,5}{(50 - 8,9)^2}$$

$n = 21$

4.5 Procedimento de randomização

Os pacientes deram entrada consecutivamente no estudo. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram randomizados por meio de programa computadorizado. Foi preparada uma lista de randomização para alocação em dois grupos (Intervenção e Controle) e, em seguida, foram criadas duas sequências de envelopes opacos e selados por um indivíduo independente (estaticista). Os envelopes continham o nome do tratamento em um cartão (neste caso, utilizado como nomes – “Grupo Intervenção” ou “Grupo Controle”). Um dos pesquisadores abriu o envelope na presença de um segundo pesquisador, fazendo a leitura do nome do

tratamento e o registrou juntamente com o nome do paciente, sexo, a data do nascimento, a SCQ e a causa da queimadura em um formulário próprio que deu origem ao banco de dados do paciente.²⁴

O fluxograma está demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de pacientes mostrando o *screening* e a randomização após aplicação dos critérios de exclusão. CTQ = Centro de Tratamento de Queimados, SCQ = Superfície Corporal Queimada, TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.6 Intervenções

Considerando-se que o período de ressuscitação se estende até 72 horas após a agressão térmica, a proposta para ressuscitação hídrica das crianças estudadas foi a seguinte: os dois grupos receberam, igualmente, reanimação fluídica com solução cristaloide, nas primeiras 24 horas,

segundo a Fórmula de Parkland modificada. Para o presente estudo, definimos a utilização de: $3\text{ml} \times \text{SCQ} \times \text{Peso}$ na forma de Ringer Lactato (RL) para todas as crianças. Para as crianças com menos de 30Kg, foi associada uma manutenção de água e eletrólitos baseada na Fórmula de Holliday – Segar (peso até 10Kg – 100ml/kg/dia, de 11 a 20kg – 1000ml acrescido de 50ml/Kg/dia para cada kg acima de 10kg e acima de 20kg – 1500ml acrescido de 20ml/kg/dia para cada kg acima de 20kg) na forma de solução salina isotônica, sendo acrescida de glicose em quantidade suficiente para manter normoglicemia. Os demais eletrólitos foram repostos de acordo com os resultados laboratoriais de cada caso. Após 24 horas do acidente, a reposição de cristalóide foi reduzida para $1,5\text{ml} \times \text{SCQ} \times \text{Peso}$ na forma de RL, associado à metade da manutenção calculada pela Fórmula de Holliday – Segar, também para ambos os grupos. O Grupo Intervenção recebeu coloide na forma de Solução de Albumina Humana a 5% (AH) na quantidade de 0,5 grama de albumina/Kg de peso. A AH foi infundida em 4 horas a partir da 8ª hora do acidente 1 vez ao dia por 3 dias. O Grupo Controle recebeu a AH a partir da 24ª hora do acidente, tendo sido mantida a prescrição em relação à dose, à concentração e ao tempo de infusão, ou seja, 0,5 grama de albumina/kg de peso infundida em 4 horas, 1 vez ao dia por 3 dias.

4.7 Monitoração dos pacientes

A monitoração no período de ressuscitação foi realizada fundamentalmente com o controle do débito urinário (DU) por meio de sondagem vesical de demora e medida horária rigorosa do DU. A meta estabelecida para diurese foi de 1 a 2ml/kg/hora. De acordo com a *American Burn Association* e a Sociedade Brasileira de Queimaduras, o DU é o melhor parâmetro para monitoração da ressuscitação do paciente queimado.^{18,25}

Outros indicadores hemodinâmicos, como a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA), foram igualmente utilizados. Nível de consciência e perfusão periférica foram variáveis clínicas adicionais para avaliação da adequada perfusão tecidual.

4.8 Variáveis

Para descrever as características dos pacientes, que incluíram idade, sexo, peso, superfície corporal queimada, causa da queimadura, e o escore ABSI (*Abbreviated Burn Severity Index*) dos pacientes envolvidos, foram obtidos os dados de anamnese e exame físico da primeira avaliação da criança no momento da internação. O estado nutricional foi obtido por meio do escore z – peso. Os piores resultados das variáveis clínicas e laboratoriais das primeiras 24 horas de evolução foram utilizados para

comporem o escore PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) dos pacientes estudados.

ABSI = *Abbreviated Burn Severity Index*: é um escore específico preditor de mortalidade em pacientes queimados. Consiste de variáveis epidemiológicas, como idade e sexo, associado a características do trauma, tais como a extensão da queimadura e lesão inalatória. É calculado a partir de 5 variáveis e pode ser rapidamente obtido no momento da admissão.

PRISM = *Pediatric Risk of Mortality*: é um escore pediátrico de severidade altamente detalhado que utiliza 14 variáveis clínicas e laboratoriais, as quais são coletadas durante as primeiras 24 horas após a admissão. O pior valor obtido (aquele que produz o escore mais elevado) é utilizado para cada parâmetro.²⁶

O PRISM é amplamente utilizado por intensivistas pediátricos, enquanto o ABSI é utilizado por cirurgiões plásticos e intensivistas de queimados. Embora o número de variáveis fisiológicas utilizadas no PRISM determine o aumento do seu valor preditivo, é necessário um período de tempo maior para ser finalizado. Além disso, o PRISM não considera a área queimada como variável, o que, no paciente queimado, é o maior indicador de morbimortalidade. O score ABSI permite e facilita a identificação do paciente grave mais rapidamente, no entanto, sua simplicidade pode reduzir sua acurácia. Neste estudo, optamos por utilizar os dois escores, havendo, assim, a possibilidade de complementação entre eles.

Para avaliar a possibilidade de redução de infusão de solução cristaloide prevista nas primeiras 72 horas, foram observadas a diurese e

outras variáveis clínicas. O volume de cristalóide, na forma de RL, foi titulado em sua velocidade de infusão na dependência do DU. Observada diurese inferior a 1ml/kg/h, o volume de infusão de RL foi aumentado em 10% para atingir esta meta. Encontrada diurese acima de 2ml/kg/hora e havendo estabilidade hemodinâmica, a vazão de RL foi reduzida em 10%. O controle da diurese e a titulação do volume infundido foram realizados de hora em hora, continuamente, durante todo o período de ressuscitação. Todo o volume de solução cristalóide infundido, bem como a diurese encontrada, foi contabilizado nas primeiras 72 horas. Os valores foram obtidos por meio de dados registrados na evolução de controle de cada paciente.

Para observar o surgimento do fenômeno de *fluid creep*, os pacientes foram avaliados por dois médicos integrantes da equipe, porém independentes do estudo, em relação à presença de edema, entre 24 e 36 horas do acidente. Pelo menos, um critério objetivo esteve presente para caracterizar o fenômeno: infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax; necessidade de ventilação mecânica em paciente com escaldadura; derrame pleural; presença da síndrome compartimental abdominal; necessidade de escarotomia, fasciotomia ou o aprofundamento das lesões de queimadura, caracterizado pela progressão das lesões de pele de 2º para 3º grau, identificados pela equipe da cirurgia plástica após 24 horas da admissão.

Foi observado, também, o tempo de internação dos pacientes estudados.

4.9 Análise estatística

Os dados contínuos foram resumidos por meio da média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. Os dados categóricos foram resumidos por meio da frequência absoluta e relativa. Todos os achados foram representados por meio de Tabelas e Figuras. Para a comparação das variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher ou o teste do qui quadrado. Para a comparação das variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. Diferenças significantes são estabelecidas por $P \leq 0,05$.

4.10 Considerações éticas

Esta pesquisa foi registrada no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP) sob o número 0060.0.268.268-11, correspondente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE), e aprovada em 13 de junho de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (processo nº: 8470/2011) (Anexo A). Também obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 08 de março de 2012 (Processo nº: 207/2012) (Anexo B).

Os pacientes foram incluídos no presente estudo após autorização do responsável ou representante legal mediante aceitação e concordância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C). Este estudo está inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (U1111-1135-6554).

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas

As características demográficas dos participantes do estudo estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes nos Grupos Controle e Intervenção.

VARIÁVEIS	GRUPOS		P
	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE	
Idade (meses)*	37 (22-53)	31 (12-64)	0.481
Peso*	14 (12.7-17)	14 (11-18)	0.733
≥ -2 e ≤ +2	20 (86,95%)	21 (91,3%)	
Escore z ≥ -3 e < -2	3 (13,04%)	1 (4,34%)	0.363
> +2	0	1 (4,34%)	
SCQ (%)*	16 (15 – 18)	17 (15 – 22)	0.498
Masculino	15 (65.2%)	13 (56.5%)	
Sexo			0.546
Feminino	8 (34.8%)	10 (43.5%)	
Escaldo	15 (65.2%)	17 (73.9%)	
Causa			0.749
Fogo	8 (34.8%)	6 (26.1%)	
PRISM*	6 (5-8)	7 (6-9)	0.162
ABSI*	4 (4-5)	5 (4-6)	0.230

SCQ = Superfície Corporal Queimada; PRISM = *Pediatric Risk of Mortality*; ABSI= *Abbreviated Burn Severity Index*

*mediana

5.2 Aspectos clínicos

Em relação à infusão de Solução Cristaloide, verificou-se que o Grupo Controle apresentou uma mediana de requerimento de líquidos de 1,8% (-32,5% a 26%) a mais do que o volume proposto no 1º dia. O Grupo Intervenção apresentou uma mediana de infusão de solução cristaloide de -31,99% (-43,9% a -18,47%) do que o volume proposto. Quando os grupos foram comparados, observou-se $P=0,025$. No 2º dia, para o Grupo Controle, observou-se que o requerimento de solução cristaloide esteve, novamente, acima do previsto para reanimação, apresentando uma mediana de 14,15% (-14,67% a 58,28%) a mais de volume em relação ao proposto. O Grupo Intervenção recebeu no mesmo período, uma mediana de volume de solução cristaloide de -19,37% (-28% a -1,46%) em relação ao volume proposto para infusão. Quando comparados, observou-se $P=0,002$. Observou-se que os Grupos Controle e Intervenção apresentaram medianas de requerimento de infusão de volume de -12,89% (-40 a 17,8%) e de -45,3% (-60,1% a -24,72%), respectivamente, no 3º dia de ressuscitação. Houve diferença significativa entre os grupos ($P=0,002$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à diurese durante todo o período avaliado. No 1º dia, a mediana de diurese do Grupo Intervenção foi de 2,1 (1,74 - 2,2) ml/kg/h e do Grupo Controle foi de 2 (1,1 - 2,18) ml/kg/h, sendo $P = 0,152$. No 2º dia, a mediana do Grupo Intervenção foi de 2,58 (1,92 - 3,4) ml/kg/h e do Grupo Controle foi de 2,54 (2,12 - 4,22) ml/kg/h, $P=0,482$. No 3º dia, as medianas de diurese

foram de 2,9 (1,91 - 3,4) ml/kg/h e de 3 (2,19 - 5,15) ml/kg/h para o Grupos Intervenção e Controle, respectivamente, $P = 0,093$.

Observou-se que a incidência acumulada de *fluid creep* na população estudada foi de 30,43% (n=14). Comparando-se os grupos, pode-se notar que, no Grupo Controle, 13 crianças (56,5%) apresentaram *fluid creep*, enquanto que, no Grupo Intervenção, uma (4,3%) delas apresentou o fenômeno. Quando comparados os grupos, pôde-se observar que houve uma associação significativa entre sofrer intervenção e não apresentar edema ($P=0,001$). O Risco Relativo para o desenvolvimento do *fluid creep* no Grupo Intervenção foi de 0,0769 (IC 95% 0,0109 a 0,5407). O fato de receber albumina mais precocemente exerceu um fator protetor de 92,31% de não desenvolver *fluid creep*. Dos 14 casos que apresentaram *fluid creep*, 12 apresentaram edema pulmonar e aumento de área cardíaca, tendo evoluído com pneumonia; um apresentou derrame pleural e seis pacientes necessitaram de suporte ventilatório. Cinco crianças apresentaram aprofundamento das lesões de pele, sendo que dois deles necessitaram de escarotomia em extremidades. Não houve casos de hipertensão intra-abdominal.

A mediana do tempo de internamento dos pacientes do Grupo Controle foi de 18 dias (15-21) e a do Grupo Intervenção foi de 14 dias (10-17). Quando comparados, observou-se diferença estatisticamente significativa ($P=0,004$).

Não houve óbitos entre os pacientes estudados.

Estes resultados foram resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos após infusão de albumina entre 8 e 12 horas no Grupo Intervenção e após 24 horas no Grupo Controle

VARIÁVEIS	GRUPOS		P
	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE	
Volume Infundido* 1º dia (%)	-31-31.9(-43.9; -18.47)	1.8 (-32.5; 26)	0.025
Volume Infundido* 2º dia (%)	-19.37(-28; -1.46)	14.15 (-14.6; 58.28)	0.002
Volume Infundido* 3º dia (%)	-45 (-60.1; -24.7)	-12.89 (-40; 17.8)	0.002
Diurese 1º dia* ml/kg/h	2.1 (1.74 - 2.2)	2 (1.1 - 2.18)	0.152
Diurese 2º dia* ml/kg/h	2.58 (1.92 - 3.4)	2.54 (2.12 – 4.22)	0.482
Diurese 3º dia* ml/kg/h	2.9 (1.91 - 3.4)	3 (2.19 - 5.15)	0.093
<i>Fluid Creep</i>	1 (4.3%)	13 (56.5%)	0.001
Tempo Internação* (dias)	14 (10-17)	18 (15-21)	0.004

*mediana

Todos os resultados brutos encontrados estão disponibilizados no Anexo D.

6 DISCUSSÃO

Controvérsias envolvendo o uso de albumina no tratamento de pacientes queimados continuam em debate. Originalmente, o coloide, na forma de plasma, era utilizado rotineiramente na ressuscitação de queimados.²⁷ Esta estratégia de ressuscitação foi abandonada e substituída por fórmulas predominantemente constituídas por cristaloides.²⁸ Porém, o interesse crescente em se rever as estratégias de ressuscitação na tentativa de minimizar o surgimento do *fluid creep* tem sugerido a reintrodução desta solução no manejo deste tipo de paciente. Porém, parece não ser uniforme o consenso a respeito de sua utilização e qual o momento seu uso seria mais adequado na fase aguda da ressuscitação.²⁷ Pudemos observar neste estudo que a utilização da solução de albumina a 5% como rotina, a partir da 8ª hora após o acidente nas crianças queimadas elegíveis, permitiu diminuição do volume de cristalóide infundido, reduziu o surgimento do fenômeno de *fluid creep*, e, também, o tempo de internação.

Os grupos estudados puderam ser comparados, pois não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles, em relação às características e escores de gravidade. Apresentaram-se similares, também, quanto ao estado nutricional, tendo em vista o escore z encontrado. Foi demonstrado por meio de estudo realizado por Patel *et al.* que pacientes pediátricos queimados obesos necessitam de maior tempo de internação em relação aos não obesos.²⁸

Os pacientes foram cuidadosamente avaliados por um cirurgião plástico em relação à extensão de suas queimaduras, e, portanto, tiveram sua necessidade hídrica estimada da forma mais correta possível. Neste estudo, para o cálculo do volume de ressuscitação, foi utilizado o valor intermediário preconizado pela Fórmula de Parkland, ou seja, 3ml/kg/%SCQ, acrescida de volume destinado à manutenção de líquidos para 24 horas e, também, de glicose, em quantidade titulada de acordo com as glicemias individuais dos pacientes. Posteriormente, foi instituída a infusão de albumina a 5% para os 2 grupos em momentos diferentes.

Ao longo dos anos, muitas fórmulas de ressuscitação foram desenvolvidas, quase todas baseadas no peso corporal e na extensão da queimadura, utilizando várias combinações de fluidos. A observação de que a necessidade hídrica de pacientes queimados estaria associada ao peso e à extensão da queimadura ocorreu em 1942, quando Cope e Moore trataram vítimas de incêndio ocorrido em Boston que matou quase 500 pessoas.²⁹ Esta contribuição foi reforçada e aprimorada por Cancio *et al.* que demonstraram que a extensão da queimadura (positivamente) e o peso (negativamente) estariam associados à necessidade de maior volume na ressuscitação.³⁰ A fórmula mais amplamente utilizada é a de Parkland, descrita por Charles Baxter e Tom Shires em 1968. Os autores publicaram a ressuscitação em macacos *Rhesus* e cães com 50% SCQ e, depois, num grupo de 11 pacientes similarmente ressuscitados com Ringer Lactato, utilizando volume de 3,5 a 4,5ml/kg/%SCQ, nas primeiras 24 horas, e observaram um melhor resultado quando a maior parte deste volume era

administrado nas primeiras 8 horas. Baxter também nota, já nesta época, que o cristalóide isolado, no entanto, poderia não ser suficiente para repor o volume perdido, e que alguma quantidade de coloide seria necessária para a completa reanimação.

Essas observações foram a base da Fórmula de Parkland original: 4ml/kg/%SCQ nas primeiras 24 horas após a lesão. Metade do volume seria ofertado nas primeiras 8 horas e o restante nas 16 horas subsequentes. Este volume deveria ser ajustado de acordo com o DU. Além disso, o autor também preconizava a infusão de plasma, numa quantidade de 0,3 a 0,5ml/kg/%SCQ, após 24 horas do acidente, para uma completa ressuscitação.^{16,18,31}

Em 1979, Baxter publica resultados desta fórmula utilizada em pacientes adultos e pediátricos tratados de 1973 a 1977, e ressuscitados com sucesso, com volume entre 3,7 a 4,3ml/kg/%SCQ em 24 horas. Apenas 12% dos adultos necessitaram mais volume e 18% necessitaram menos. Ele enfatizou a importância da restauração do débito cardíaco com uso de plasma. Realizou experimentos utilizando *bolus* de plasma em diferentes momentos da reanimação, e observou que a infusão do coloide seria mais efetiva na restauração do volume de líquido intravascular, se administrado após 24 horas do acidente. A fórmula representou um incremento às formulas de Brooke e Evans.¹⁶ No entanto, no mesmo ano (1979), em uma Conferência (*National Health Sponsored Conference*) de cuidados em queimados, foi determinado que os pacientes deveriam ser ressuscitados com quantidade de líquido menor possível para manter a perfusão orgânica.

A terapia fluídica inicial deveria consistir em solução salina isotônica num volume entre 2 a 4 ml/kg/%SCQ nas primeiras 24 horas e titulado para manter um DU entre 30 a 50 ml/hora. O uso do coloide a partir da 24^a hora, neste momento, foi excluído.^{16,32}

Esta recomendação foi universalmente aceita como consenso para a ressuscitação pela comunidade de cuidado ao queimado. Ainda hoje, é a mais comumente empregada no mundo todo, apesar de estar longe de ser a solução perfeita.³³

A fórmula de Parkland é utilizada para adultos e crianças. Porém, para crianças pequenas, há a necessidade de se acrescentar solução de manutenção, referente às necessidades básicas diárias, à fórmula de ressuscitação. Crianças menores de 5 anos devem também receber glicose e ter seus níveis de glicemia monitorados durante a fase de ressuscitação inicial devido a sua relativa deficiência nas reservas de glicogênio, quando comparadas aos adultos. Estas condutas são tão importantes que muitas fórmulas pediátricas incorporaram a reposição de glicose e do volume de manutenção nos seus algoritmos.¹⁸

Recentes evidências sugerem que o cálculo da reposição hídrica é, muitas vezes, inadequado. A Tabela de Lund-Browder deve ser preenchida corretamente de acordo com a idade do paciente no momento da admissão, para a determinação da superfície corporal queimada e, para então, proceder o cálculo do volume de líquido a ser infundido. Não é incomum observar erros em relação ao diagnóstico de classificação de extensão e profundidade das lesões, cometidos durante o atendimento primário do

paciente, proporcionando cálculo inadequado do volume de ressuscitação. Pacientes podem dar entrada no Centro de Queimados após poucas horas do acidente já havendo recebido grande parte do volume que deveria ser infundido em 24 horas.^{21,34}

A proposta desta pesquisa foi estudar um grupo de pacientes não tão graves, com requerimento moderado de líquidos, e submetê-los à infusão de albumina de forma rotineira em momentos diferentes, independentemente do requerimento de líquidos dos pacientes e confrontar os grupos em relação aos resultados clínicos. Pacientes com queimaduras de vias aéreas, queimaduras elétricas ou muito extensas e com outros traumas associados não puderam ser incluídos no estudo devido à necessidade muito maior de líquidos que estes grupos de pacientes particularmente requerem. Também, as crianças que deram entrada na Unidade muito tardiamente não puderam ser estudadas, pois a demora na admissão poderia refletir o volume administrado antes da chegada ao Centro de Queimados, e, por outro, levar à necessidade muito maior de líquidos numa fase mais tardia caso houvesse atraso no início da infusão de líquidos.

Mesmo antes da publicação da Fórmula de Parkland, Baxter, apesar de perceber que ela poderia ressuscitar com sucesso a maioria dos pacientes queimados, notou que a resposta era variável e seria fundamental o ajuste da taxa de infusão baseado na resposta individual. Ele identificou algumas exceções em grupos de pacientes que necessitavam, rotineiramente, de líquido adicional e que incluíam pacientes com queimadura inalatória, queimadura elétrica e aqueles cuja ressuscitação havia sido atrasada.¹⁶

Mais estudos demonstraram que pacientes com queimadura de vias aéreas necessitavam de incrementos entre 35 a 65% na quantidade de líquidos comparados aos que não apresentavam lesão inalatória.³⁵

Outros grupos de pacientes que necessitam de maior volume para ressuscitação incluem: pacientes com traumas associados, os que tiveram sua ressuscitação substancialmente atrasada e, também, pacientes usuários de álcool ou drogas.¹⁶

Mais recentemente, foi também demonstrado que pacientes com queimaduras muito extensas, frequentemente, necessitavam de volumes significativamente maiores do que o preconizado por Baxter.^{36,37} Engrav *et al.* confirmaram que 58% dos pacientes tratados em Centros de Queimados Americanos, em 2000, necessitaram de mais volume do que o recomendado pela Fórmula de Parkland, comparado aos 12% observados por Baxter em seu trabalho original.³⁸

A explicação para este incremento é ainda obscura e pode ter mais de uma causa. Este evento começou a ser observado quando, de fato, houve o reconhecimento das complicações do edema relacionadas à elevada infusão de líquidos, entre elas, a mais temida: síndrome compartimental abdominal.

Ivy *et al.* relataram que o aumento da pressão intra-abdominal e o surgimento de síndrome compartimental abdominal comumente aparecem em pacientes com queimaduras que envolvem mais de 20% de SCQ e que recebem grande infusão de líquidos.³⁹

Logo a seguir da publicação de Ivy, em 2000, Dr. Basil Pruitt denomina este fenômeno de *Fluid Creep*, num Editorial do *Journal of Trauma*, para

descrever o edema insidioso que ocorre durante a infusão de excessivas quantidades de solução cristaloide em pacientes queimados como tática para evitar a falência renal precoce a que estes pacientes estão suscetíveis. Já neste momento, Pruitt chama a atenção da comunidade médica envolvida com pacientes queimados em relação à administração mais cautelosa e conservadora, incitando uma infusão poupadora de fluidos. A ressuscitação excessiva com a aparente crença de que, se algum líquido é bom, muito líquido é muito bom, quando se trata de pacientes queimados, não é verdadeira. As consequências da quantidade exagerada de líquido podem ser ameaçadoras à vida, tanto quanto a infusão insuficiente.¹⁵

Mesmo em estudos em que se excluem pacientes com queimaduras de vias aéreas, observa-se que o volume permanece elevado, acima de 6,2ml/kg/%SCQ.

Outros estudos envolvendo *fluid creep* revelam que grandes volumes de ressuscitação são ofertados mesmo a pacientes não complicados, ou seja, mesmo para aqueles sem injúria inalatória, sem atraso na reanimação, politrauma ou queimadura elétrica, fatores que, reconhecidamente, aumentam a necessidade hídrica.⁴⁰

Friedrich *et al.* publicaram, em 2004, resultados de investigação que mostraram que os pacientes em seu Centro de Queimados necessitavam, naquele momento, do dobro de volume (8ml/kg/%SCQ) que era previamente utilizado (25 anos antes). O autor deixa em aberto as causas prováveis desta mudança e questiona algumas situações, como a monitorização mais invasiva, a maneira como a Fórmula de Parkland é interpretada e prescrita, a

possibilidade de mudanças na natureza das lesões queimadas, e, por último, questiona o fato do uso aumentado de opioides na tentativa de otimização da analgesia destes pacientes ser a causa do excesso da infusão de volume nos pacientes queimados.⁴¹

O controle da dor é parte importante do tratamento do paciente queimado no período agudo. Alguns estudos relataram um inadequado tratamento da dor do queimado, o que levou, subsequentemente, à administração de doses cada vez maiores de opioides nas primeiras 48-72 horas após a lesão. Sullivan *et al.* observaram que a repercussão hemodinâmica devido à hipotensão causada pela utilização de altas doses de opioides poderia contribuir com o aumento do requerimento de fluidos, evento denominado pelos autores de *opiod creep*.⁴² Este achado foi, posteriormente, replicado por Wibbenmeyer *et al.* que mostraram uma correlação forte e direta entre a administração de opioide nas primeiras 24 horas e volume de líquido infundido no mesmo período.^{32,43}

Atualmente, o requerimento médio de líquido utilizado para a ressuscitação é de 6ml/kg/%SCQ, sendo que apenas 13% dos pacientes necessitam de menor quantidade de cristalóide para reanimação.⁴⁰

De modo geral, observa-se que pacientes que recebem coloide são aqueles que têm maiores e mais profundas queimaduras, e que necessitaram de grandes quantidades de solução cristalóide nas primeiras 24 horas pós-queimadura, têm lactato mais elevado e pior excesso de base do que os demais. Em outras palavras, a solução coloide é ofertada àqueles

pacientes que responderam pobremente à infusão de cristalóide isolado, como “resgate” ao surgimento do *fluid creep*.²³

Neste estudo, a infusão de albumina a 5% em pacientes queimados, a partir da 8ª hora, permitiu redução de líquidos já no 1º dia (-31.9%), havendo possibilidade de manter este requerimento menor de cristalóides no 2º dia (-19.37%) e finalizando a ressuscitação com quantidade significativamente menor de fluidos (-45.3%) no 3º dia. Observou-se que a redução significativa de volume neste grupo não levou à redução da diurese, que se manteve sem diferenças nos 2 grupos, durante todo o período de ressuscitação, significando que a redução do volume foi segura, não comprometendo a hidratação dos pacientes estudados. Em contrapartida, no grupo que recebeu albumina após a 24ª hora após o acidente, não se conseguiu reduzir o volume de cristalóide proposto no 1º e 2º dias de ressuscitação. Observou-se que houve, no 1º dia, a necessidade de mínimo acréscimo de volume (1.8%) para se manter diurese em 2ml/kg/hora. No 2º dia, houve requerimento aumentado de infusão de solução cristalóide (14.15%) em relação ao volume previamente proposto. Apenas no 3º dia houve possibilidade de redução na quantidade de cristalóide infundido (-12.89%), podendo ser observada diurese mais elevada neste período (3ml/kg/h) como resultado de grande volume recrutado do espaço extra para o intravascular. Este resultado foi similar à observação feita previamente por Chung *et al.* em queimados militares nas guerras do Oriente Médio. Tal estudo concluiu que a ressuscitação proposta inicialmente com quantidade excessiva de fluidos

resulta em necessidade progressivamente maior de volume a ser infundido na sequência da reanimação.⁴⁴

O controle do excesso de infusão de líquido com a inclusão do coloide na estratégia de reanimação do paciente queimado tem sido constantemente demonstrada. A administração de coloide mais precocemente na ressuscitação pode reduzir a necessidade total de líquido por aumentar a pressão osmótica intravascular, enquanto que, simultaneamente, diminui o extravasamento capilar, fazendo com que o líquido permaneça ou mesmo retorne para o espaço intravascular. Com a redução da perda de fluido para o interstício, diminui o desenvolvimento de complicações do *fluid creep*.¹⁶

Frente a este contexto, mais recentemente, investigadores têm defendido a utilização de coloides mesmo nas primeiras 24 horas após o acidente, muito embora, historicamente, a opinião prevalente seja de que a utilização de coloide neste período seria contraindicada. O coloide passaria através dos capilares vasculares “enfraquecidos” atraindo ainda mais líquido para o interstício e piorando o edema da queimadura. Imediatamente após a queimadura, a microcirculação sistêmica perde a integridade de sua parede vascular e ocorre extravasamento de proteínas para o interstício e redução da pressão coloidosmótica intravascular. O aumento da permeabilidade capilar para proteína leva também a desbalanço das forças hidrostáticas e oncóticas favorecendo o movimento dos fluidos da circulação sistêmica para o interstício. O modelo clássico de Starling para descrever a troca de fluidos decorrente das diferenças transendoteliais das pressões hidrostática e coloidosmótica no lumen vascular e no tecido circundante foi

revisto nos últimos anos em estudos relacionados ao glicocalix endotelial. O glicocalix é uma camada rica em carboidratos que reveste o endotélio vascular e o seu papel em controlar o extravasamento capilar de coloides e fluidos tem sido objeto de pesquisa recente. Além da capacidade de restringir o contato de inúmeras moléculas com o endotélio e de modular as interações célula-vaso, estudos salientam a importância do glicocalix endotelial como um dos principais determinantes sobre a permeabilidade vascular podendo ser modificado em estados de resposta inflamatória sistêmica.⁴⁵

O resultado do desequilíbrio do endotélio e das forças de Starling é uma efusão importante de fluidos, eletrólitos e proteínas para o espaço extravascular, com rápido equilíbrio dos compartimentos intravascular e intersticial. Estas mudanças são refletidas na perda do volume circulante plasmático, hemoconcentração, formação maciça de edema e diminuição do DU, contribuindo para a depressão da função cardiovascular.

O que muda, na realidade, é o volume de cada compartimento, havendo aumento dos volumes intersticial e intracelular em detrimento dos volumes plasmático e sanguíneo.

O edema ocorre localmente na área queimada e atinge o seu grau máximo após 24 horas da agressão. A exacerbação na formação do edema em grandes queimaduras excede em muito o efeito benéfico pretendido com a ativação da resposta inflamatória. O edema resulta em hipóxia tissular e aumenta a pressão dos tecidos com lesões circunferenciais.^{14,40}

Também perdurou, por muito tempo, a crença de que a administração de coloides estaria associada a aumento da mortalidade. Taxas mais elevadas de mortalidade entre pacientes que receberam solução colóide podem ser atribuídas ao fato de que pacientes que foram incluídos nestes estudos eram, certamente, mais críticos e necessitaram de infusão de maior quantidade de líquidos. Esta mortalidade não poderia ser atribuída apenas ao uso do colóide, mas a uma combinação de fatores e comorbidades.⁴⁶

Estudos válidos com alto nível de evidência envolvendo pacientes queimados são, de fato, muito raros. Foi realizado um grande estudo multicêntrico mais recentemente (*SAFE Study*), em que se comparou o efeito da ressuscitação fluídica com albumina e com solução salina, e foi demonstrado que não houve diferença significativa na mortalidade nem de outros parâmetros avaliados.⁴⁷ Posteriormente, Cochran *et al.* também demonstraram que não houve aumento da mortalidade em pacientes queimados que receberam colóide comparativamente aos que não receberam.⁴⁸ Embora estes estudos tenham afastado a questão do risco da administração do colóide para a ressuscitação do queimado, em contrapartida, falharam em mostrar claramente que esse melhora as taxas de sobrevivência. A falta de dados definitivos nestes trabalhos faz com que se perpetuem os debates sobre o real valor da utilização do colóide na ressuscitação. Além disso, quando incorporado à ressuscitação, o colóide, na forma de plasma, albumina ou *hetastarch*, é significativamente mais caro do que o cristalóide. Debates em relação ao custo-benefício do seu uso na ressuscitação do queimado também não foram resolvidos.⁴⁹

Goodwin *et al.* demonstraram que o uso de coloide resulta em redução do total de fluidos necessários para ressuscitação.⁴⁹ O'Mara *et al.* encontraram que a administração de coloide na forma de plasma foi associada à redução do requerimento de fluidos e a medidas mais baixas de pressão intra-abdominal.⁵⁰

Alguns autores têm defendido a infusão de coloide na 12^a hora após a queimadura quando a necessidade de líquidos excede a 120% do normal ou quando a ressuscitação programada para 24 horas excede a 6ml/kg/hora quando se aproxima da 12^a hora do acidente.^{17,18}

O protocolo de Galveston inclui a administração de albumina a partir da 8^a hora do acidente. Neste protocolo, é realizada a dosagem do nível sérico de albumina. O paciente é elegível para a reposição da solução coloide se a albumina sérica apresentar-se menor ou igual a 2,5 g/dl.¹³

Além do objetivo de se tentar manter o paciente sem edema, para prevenir as complicações clínicas decorrentes do próprio processo de extravasamento de líquidos, impõe-se, fundamentalmente, a necessidade de evitar o aprofundamento das lesões queimadas, reduzindo, com isso, o número de procedimentos cirúrgicos a serem realizados, acelerando o processo de recuperação da pele agredida e permitindo a alta hospitalar em menor espaço de tempo possível, limitando a morbidade e reduzindo os custos do tratamento.

Nesta investigação, o *fluid creep* foi observado em 56,5% no GC e em 4,3% no GI. O edema que ocorre de forma gradativa, atinge o seu pico em 24 horas após a queimadura. No grupo Controle, todo o processo

fisiopatológico da formação do edema pôde ocorrer naturalmente sem que houvesse interrupção deste evento, visto que, além destes pacientes não terem recebido a solução coloide de forma precoce, também não puderam ter sua taxa de infusão de cristalóide reduzida de forma concomitante. No grupo Intervenção, em contrapartida, não houve extravasamento de líquido do espaço intra para o extravascular, exceto em 1 paciente.

A incidência acumulada de *fluid creep* encontrada na população estudada foi de 30,43%, menor do que a relatada na literatura, em que, aproximadamente, 60% da população com acometimento acima de 20% de SCQ vai evoluir com o surgimento do fenômeno. Podemos inferir que esta redução tenha ocorrido devido ao fato dos pacientes submetidos a esta investigação terem recebido a solução coloide de forma rotineira, evitando, assim, o desenvolvimento do edema e suas complicações, enquanto que a maioria dos estudos utilizou o coloide em casos que já apresentavam grande requerimento de cristalóides, como resgate. Engrav *et al.* observaram *fluid creep* em 58% dos pacientes por eles estudados. Outros autores encontraram taxas maiores, Cartotto, Ivy e Kaups encontraram 84%, 90% e 100%, respectivamente, de ocorrência de *fluid creep* em seus estudos. Foi observada significativamente menor incidência do fenômeno *fluid creep* no grupo Intervenção e, também, redução do tempo de internamento neste grupo^{16,38,39} mas que depois de arrumado ficarão.^{16,39,40}

As principais complicações observadas foram edema pulmonar, aumento de área cardíaca e subsequente pneumonia em 12 pacientes, aprofundamento de lesões queimadas em cinco crianças, necessidade de

escarotomias em extremidades em dois pacientes e derrame pleural em um deles. Não foram observados casos de hipertensão intra-abdominal ou síndrome compartimental abdominal, provavelmente porque a população estudada não apresentava queimaduras tão agressivas.

Embora as razões para a necessidade de grandes quantidades de volume não estejam bem esclarecidas, as complicações relacionadas ao edema são bem caracterizadas. Essas complicações incluem anasarca, edema de vias aéreas altas, levando à necessidade de intubação, edema pulmonar, derrame pleural ou pericárdico, edema em extremidades, havendo a necessidade mais frequente de escarotomias e de fasciotomias, necessidade ou prolongamento do tempo de ventilação pulmonar mecânica em pacientes sem queimadura de via aérea ou queimadura facial, incremento da pressão intraocular, podendo levar à síndrome compartimental orbital. Alguns estudos relataram aumento do risco de desenvolvimento de pneumonia, infecção de corrente sanguínea, SDRA, DMOS e do risco de morte.⁵¹

A complicação mais grave e temida do *fluid creep* é a hipertensão abdominal que, quando não controlada, pode evoluir para a síndrome compartimental abdominal. Esta é considerada secundária quando ocorre na ausência de patologia abdominal demonstrável e é tipicamente fatal quando não tratada. A hipertensão intra-abdominal ocorre, normalmente, em pacientes grandes queimados e é vista, com frequência, em pacientes com mais de 70% de superfície corporal queimada. A síndrome compartimental abdominal é definida pela persistência de hipertensão intra-abdominal com

níveis de pressão vesical acima de 25mmHg, associado à reduzida complacência pulmonar (havendo necessidade de aumento dos níveis de pressão inspiratória) ou oligúria e insuficiência renal, apesar do adequado débito cardíaco. Há evidências de que a hipertensão intra-abdominal, mesmo antes de evoluir para síndrome compartimental abdominal, esteja associada à má perfusão intestinal, hepática e renal, levando a efeitos adversos à integridade intestinal, comprometendo a função renal e o fluxo sanguíneo hepático, estando, também, associada à disfunção cardíaca e pulmonar. Todas estas complicações prolongam o tempo de internamento e elevam, ainda mais, o custo do tratamento.^{16,39,50}

A principal variável de monitoração utilizada neste estudo foi a diurese. Foram, também, utilizadas variáveis clínicas, como frequência cardíaca, pressão de pulso, pressão arterial, nível de consciência e perfusão periférica. Não foram utilizadas medidas invasivas de monitoramento. A meta de diurese proposta foi de 1 a 2 ml/kg/hora, conforme a rotina utilizada em nossa Unidade de Queimados.

A determinação de parâmetros clínicos ideais e a monitoração hemodinâmica são tarefas fundamentais do cuidado intensivo do paciente queimado e constituem o segundo grande desafio na ressuscitação do queimado. O DU, a frequência cardíaca e a pressão arterial são os indicadores primários na monitoração do paciente queimado. No paciente queimado, a frequência cardíaca e a pressão de pulso são indicadores mais sensíveis do estado hemodinâmico do que a pressão arterial. O nível de

consciência e a perfusão periférica são indicadores clínicos adicionais da perfusão de órgãos.³²

O DU é o indicador mais importante na monitoração do paciente queimado, o que se torna um paradoxo frente a dispositivos de monitoramento cada vez mais sofisticados disponíveis nos modernos centros de terapia intensiva. Os *guidelines* da Associação Americana de Queimaduras para Ressuscitação do *Burn Shock* recomendam o DU de 0,5-1ml/kg/hora em adultos e 1-1,5ml/kg/hora em crianças menores de 30kg. Além de representar o melhor marcador clínico da ressuscitação, a diurese é um importante marcador de progresso, devido ao fato de permitir o ajuste da infusão de líquido ao longo do tempo, baseado na resposta individual do paciente.¹⁸

A monitoração da pressão intravesical para observar a presença de hipertensão intra-abdominal deve ser realizada naqueles pacientes extensamente queimados, que necessitam de grande quantidade de líquido para a reanimação.³⁹

A pressão de artéria pulmonar e a pressão venosa central não são bons indicadores de pré-carga no paciente queimado. A monitoração invasiva de pressão arterial e cateter venoso central ou cateter de artéria pulmonar não são recomendadas, mas podem ser, ocasionalmente, indicadas em situações especiais, como em pacientes idosos queimados, queimadura de vias aéreas grave ou pacientes com resposta inadequada ao protocolo de tratamento instituído.¹⁸

Não há benefício associado a níveis supranormais de volemia. Desde que os outros sinais de adequada perfusão tissular estejam normais, a tentativa de normalizar estas pressões (PVC e PAP) devem ser evitadas. A busca da estabilização destes parâmetros hemodinâmicos pode ser uma causa de *fluid creep*.¹⁴

Os valores admissionais anormais de lactato e excesso de base correlacionam-se com a magnitude da queimadura e a demora em sua normalização ao longo do tempo, os quais são preditivos de mortalidade.¹⁴ Não há estudos prospectivos que suportem o uso destes parâmetros para guiar a ressuscitação hídrica do paciente queimado. Devido à fisiopatologia do *burn shock* criar um estado de hipovolemia persistente, tentativas de rápido clareamento dos subprodutos do metabolismo anaeróbico com reposição volêmica agressiva pode ser malsucedida e exacerbar a formação do edema.¹⁸ Hematócrito elevado entre 55% a 60% não são incomuns no período inicial pós-queimadura, mas também não podem ser utilizados para monitorar a ressuscitação hídrica.¹⁴

Recentemente, Kely *et al.* descreveram um método para calcular a taxa de entrada de fluido e DU para cada hora de ressuscitação em adultos queimados. Taxa I/O = total infusão de fluido (ml/kg/SCQ)/DU (ml/kg/SCQ).^{23,52}

Lawrence *et al.* observaram, em sua Unidade de Queimados, que havia um atraso na detecção do *fluid creep* e consequente atraso no início da administração de coloide, e que a utilização da taxa *intake/output* poderia auxiliar no diagnóstico mais precoce do fenômeno. Demonstraram em

adultos com dificuldade na reanimação e *fluid creep* uma resposta adequada à administração de coloides, o que permitiu a redução da infusão de cristaloides e pronto retorno da taxa I/O ao normal, evitando as complicações do edema. Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores obteve os mesmos resultados em crianças.^{19,23}

Nossos protocolos de reanimação têm sido implantados e seguem em fase de adaptação. A titulação do volume de cristalóide infundido foi orientada por médico responsável pela Unidade, baseado na diurese e em demais variáveis clínicas, condição aplicada igualmente aos grupos. Certamente, a infusão de grande quantidade de cristalóide determina a ocorrência do *fluid creep* e a adequada titulação dos fluidos utilizada na ressuscitação é, provavelmente, o primeiro passo para prevenir esta complicação. Um ponto importante e bastante claro que poderia justificar a utilização de grandes quantidades de volume seria a inadequada titulação da infusão de fluidos. Há um natural domínio na prática clínica em relação ao aumento da taxa de infusão de fluidos frente à diurese inadequadamente baixa. No entanto, observa-se que há significativamente menor esforço para se reduzir a taxa de infusão de líquidos quando o DU do paciente se encontra acima da meta. De fato, frequentemente, é permitido um DU acima do recomendado, em detrimento do controle estrito da diurese entre 0,5 a 1ml/kg/hora.^{29,40}

Cartotto e Zhou demonstraram que $\frac{3}{4}$ das ressuscitações, em seu Centro de Queimados, utilizam quantidade de solução acima de 4,3ml/kg/%SCQ, havendo uma média de volume utilizado nas

ressuscitações de 6,3ml/kg/%SCQ neste mesmo grupo de pacientes, sendo tolerado DU acima do desejado.⁵¹

A regulação da infusão de líquido, tão logo seja possível, é essencial. O delicado equilíbrio na infusão de quantidade de líquidos para alcançar um DU adequado e concomitantemente limitar a hipoperfusão ou *fluid creep* é complicada e depende de experiência profissional adequada. Com o aumento do fluxo de diurese e estabilização de parâmetros clínicos, a redução da taxa de infusão de cristalóide é mandatória. Quando o DU permanece adequado por 2 horas, é recomendado que haja redução da taxa de infusão endovenosa de líquidos em 10% e esta redução deve ser reforçada e, havendo possibilidade, deve progredir no decorrer da reanimação.⁴⁰

Com o intuito de reduzir a dependência da titulação de volume à decisão clínica, alguns centros implementaram protocolos clínicos utilizando algoritmos padronizados baseados no DU para orientar a redução oportuna da taxa de infusão de líquidos. Há algoritmos estabelecidos que podem ser utilizados pela equipe de enfermagem que permitem uma titulação decrescente de volume de líquidos quando o DU é elevado e reforçam a redução das taxas de infusão quando a diurese permanece adequada ao longo da ressuscitação.^{14,19,23,33,53} Jenabzadeh *et al.* estudaram um protocolo guiado por enfermeira e detectaram redução significativa no volume de fluidos durante a ressuscitação e diminuição drástica da incidência de síndrome compartimental abdominal.⁵⁴

A fim de minimizar ainda mais o elemento de erro humano, alguns centros incorporaram algoritmos de ressuscitação orientados por computador. O sistema de suporte informatizado para a ressuscitação de queimados é baseado em algoritmo que define uma resposta (administração de fluidos) a uma entrada de dados (débito urinário) e é a base de um novo e promissor conceito de circuito fechado para a ressuscitação do queimado. Salinas *et al.* descreveram um modelo de ressuscitação orientado por computador que resultou na infusão de menor quantidade de líquidos e, também, propiciou o alcance mais eficaz das metas de DU nestes pacientes comparados àqueles que foram ressuscitados de modo tradicional.⁵⁵

Ao longo dos últimos 13 anos, houve o amplo reconhecimento do fenômeno *fluid creep* pelos inúmeros Centros de Queimados no mundo todo, porém, apesar deste fato, estudos têm sugerido e demonstrado que esta tendência permanece e que poucos avanços têm sido alcançados na tentativa de redução deste evento.⁵¹

Existe evidência na literatura que sugere que o uso mais precoce de coloide pode ajudar a limitar o total de requerimento de fluidos, e parece haver um papel para a administração rotineira e precoce de albumina.^{13,51}

Novos estudos ainda em desenvolvimento nos Estados Unidos têm trabalhado no desenvolvimento de protocolos que incluem a administração de coloide associado a drogas vasoativas para limitar a administração de cristalóide em pacientes que não respondem à ressuscitação inicial. Enquanto se continua a enfatizar a avaliação cuidadosa do DU e sinais vitais, tem sido considerado o uso de drogas como epinefrina, dobutamina e

vasopressina após a terapêutica inicial com a administração fluídica. Pacientes que se apresentem hemodinamicamente estáveis podem receber dobutamina e furosemida associadamente à redução da infusão de líquidos.³³

Refinamentos aos protocolos já existentes, assim como terapias adjuvantes, podem ajudar a reduzir o excesso de administração de cristaloides. A administração de altas doses de vitamina C pode reduzir a necessidade de fluidos e tem sido estudada mais profundamente, sendo uma opção promissora de tratamento adjuvante.¹⁸

Avanços em investigações relativas à monitoração também têm surgido. Crianças que tiveram sua reanimação monitorada por termodiluição transcardiopulmonar receberam menor quantidade de líquidos, mantendo adequado DU, frequência cardíaca mais baixa, e incidência significativamente menor de falência miocárdica e renal.³⁴

Parece claro que o sucesso da reanimação está relacionado à administração de menores volumes de fluidos e que estamos redescobrimo o que Baxter, inicialmente, descreveu há 4 décadas atrás. Coloides parecem ser componentes essenciais para a ressuscitação de pacientes com queimaduras extensas, restaurando, mais rapidamente, a volemia e evitando o surgimento do *fluid creep*. Mais estudos devem ser desenvolvidos com o intuito de determinar a extensão da queimadura a partir da qual deva ser feita a ressuscitação com albumina e, também, qual o melhor momento para que seja utilizada.

6.1 Limitações

Este estudo foi realizado em um único centro. Podemos, também, ponderar a respeito de outros fatores limitantes. Primeiramente, um fator a ser considerado é a dificuldade de contabilização da perda de água insensível nestes pacientes. Outras possíveis limitações incluem a inexistência de um protocolo mais rígido de ressuscitação, orientado por computador, e a meta de DU que foi tolerada com fluxo mais elevado, entre 1 e 2 ml/kg/hora. Mais recentemente, as metas de diurese têm sido gradativamente reduzidas e, atualmente, um fluxo de 0,5 a 1ml/kg/hora tem se mostrado adequado e seguro para a ressuscitação pediátrica. Em nosso Centro, a segurança para utilização desta meta de diurese por uma equipe médica que atende uma Unidade mista depende de um amadurecimento que vem ocorrendo progressivamente com o tempo, o que coincide com a curva de aprendizado e de aderência aos protocolos.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A infusão precoce de solução de albumina em pacientes pediátricos com queimaduras entre 15% e 45% de superfície corporal reduziu a necessidade de infusão de solução cristaloide no período de ressuscitação. Associadamente, foram identificados significativamente menos casos de *fluid creep* entre pacientes que receberam albumina entre 8 e 12 horas após o acidente. A administração do coloide mais precocemente, e consequente redução do requerimento de solução cristaloide, ocasionou uma redução do tempo de internação neste grupo de pacientes.

8 ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UEL.

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
Universidade Estadual de Londrina
Registro CONEP 268

Parecer CEP/UEL:	090/2011
CAAE:	0060.0.268.268-11
Processo:	8470/2011
Folha de Rosto:	414530
Pesquisador(a):	Maria Helena Muller Dittrich
Unidade/Órgão:	HU – Centro de Tratamento de Queimados

Prezado(a) Senhor(a):

O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 268) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

"AVALIAÇÃO DO USO PRECOCE DE ALBUMINA EM CRIANÇAS COM QUEIMADURA EXTENSA"

Situação do Projeto: **Aprovado**

Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá apresentar ao CEP/UEL relatório final da pesquisa.

Londrina, 13 de junho de 2011.

Prof. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
Universidade Estadual de Londrina

Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

APROVAÇÃO

O Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **08.03.2013**, após atendimento a diligência encaminhada **APROVOU *ad-referendum*** o Protocolo de Pesquisa nº **207/12**, intitulado: "**Avaliação do uso precoce de albumina em crianças com queimadura extensa**", apresentado pelo Departamento de **Pediatria**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa .

Pesquisador (a) Responsável: Werther Brunow de Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Maria Helena Muller Dittrich

CEP-FMUSP, 08 de Março de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Hospital Universitário de Londrina Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Dr^a. Maria Helena Muller Dittrich, Pediatra do CTQ e coordenadora deste trabalho, convido V.S^a a participar do projeto: Avaliação do Uso Precoce de Albumina em Crianças com Queimadura Extensa.

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar modificações na evolução clínica de crianças grandes queimadas quando submetidas a administração precoce da albumina.

A justificativa é a necessidade de infusão de solução colóide durante a reanimação hídrica da criança queimada com a finalidade de redução da infusão de outros líquidos e com isso diminuição da ocorrência de edema em áreas não queimadas levando a menores complicações durante a internação.

Esta forma de tratamento já é utilizada em hospital americano (Galveston, no Texas) que possui ampla experiência no tratamento de pacientes queimados.

Caso queira ler mais a respeito poderá encontrar em:

http://www.totalburncare.com/orientation_burn_shock.htm

O método a ser utilizado neste projeto consistirá na administração da solução colóide (albumina humana 20%) que poderá ocorrer em dois momentos após a admissão da criança queimada: após 8 horas do acidente da queimadura, ou após 24 horas do acidente da queimadura.

Caso V.S^a concorde voluntariamente em participar do projeto, a utilização dos dados será válida somente para esta pesquisa, podendo ser suspensa a qualquer momento por simples solicitação verbal ou escrita ao pesquisador responsável, sem que o tratamento da criança seja prejudicado.

O sigilo de sua participação, assim como todas as informações obtidas serão preservadas, e todos os dados obtidos neste período serão utilizados exclusivamente para fins didáticos e científicos.

Você será mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, e poderá solicitar informações a respeito dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá qualquer despesa durante o estudo, incluindo exames e medicamentos. Nem haverá necessidade de comparecimento ao hospital após a alta, por conta de sua participação.

A qualquer momento você poderá fazer perguntas sobre eventuais dúvidas. A principal pesquisadora é a Dr^a. Maria Helena Muller Dittrich, que estará disponível diariamente no Centro de Tratamento de Queimados ou através dos telefones: (43) 9643-6543 ou (43)3371-2692.

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário de Londrina –
Rua Robert Koch, 60 . Centro de Ciências da Saúde (CSS)
Telefone: (43)-3371-2490
Vila Operária - Londrina- Pr - CEP: 86038-440
E-mail: cep268@uel.br

Eu, _____,
responsável pelo paciente _____,
após ter sido devidamente informado(a) sobre os objetivos e propósitos do projeto da pesquisa referida acima, coordenada pela Dr^a. Maria Helena Muller Dittrich, declaro que concordo voluntariamente em participar do grupo de estudo, e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Recebo uma cópia deste documento.

Londrina, ____/____/____

Responsável legal pela criança _____

Testemunha _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste Estudo.

Maria Helena Muller Dittrich _____
Pesquisadora Responsável

Londrina ____/____/____

Anexo D – Tabela 3 - Planilha mostrando os resultados brutos encontrados

	GRUPO	IDADE	MESES	PESO (Kg)	SEXO	SCQ	Tempo Dias	I:sim VPM/ VNI	Causa	VOLUME DIA 1	VOLUME DIA 2	VOLUME DIA 3	DIURESE ml/kg/h			I:sim F:Creep	ABSI %	SURV IVAL	PRISM	Predicted	
													DIA 1	DIA 2	DIA 3						
1	Controle	5a1m	61	20	F	15%	19dias	0	fogo	(+29,16%)	-14,67%	-32,34%	2	2,79	6,6	1	5	98	8	3,10%	ADEQUADO
2	Controle	9a	108	50	M	35%	17dias	0	fogo	-19,05%	-30,44%	-66,71%	1	1,63	1,47	0	6	80-90	6	1,70%	ELEVADO
3	Intervenção	7a9m	93	29	M	20%	23 dias	1	fogo	(+7,66%)	(+33,5%)	-10,12%	1,56	2,6	1,47	0	4	98	6	1,80%	ADEQUADO
4	Controle	1a1m	13	9,5	F	15%	15 dias	0	escaldado	-15,87%	(+16,15%)	-12,89%	1,9	3,1	4,5	0	5	98	7	3,20%	ADEQUADO
5	Controle	2a9m	33	13	M	17%	18 dias	0	escaldado	-27,64%	(+18,1%)	-8,77%	2	1,5	5,1	0	4	98	7	2,90%	ADEQUADO
6	Controle	3a6m	42	15,7	M	21%	21 dias	0	fogo	-56,73%	-39,85%	-40,20%	2,37	3,6	1,24	0	5	98	6	2,30%	ADEQUADO
7	Intervenção	3a6m	42	13	F	15%	12 dias	0	escaldado	-37,90%	-24,72%	-24,72%	2,3	1,9	3,6	0	5	98	9	4,20%	ADEQUADO
8	Intervenção	2a1m	25	12	M	18%	14 dias	0	escaldado	-40,22%	-40,39%	-51,49%	2,1	3,4	3,4	0	4	98	15	14,20%	ADEQUADO
9	Intervenção	1a10m	22	12,4	M	25%	14 dias	0	escaldado	-11,64%	-28%	-60,10%	2	2,58	4,36	0	5	98	8	3,80%	ADEQUADO
10	Controle	9a3m	111	35	M	15%	17 dias	1	fogo	(+65,77%)	(+246,19%)	(+85,78%)	2,18	2,48	2,5	1	4	98	6	1,60%	ADEQUADO
11	Intervenção	1a5m	17	13	M	15%	8 dias	0	escaldado	-31,99%	-22,66%	-79,90%	1,76	1,92	2,17	0	4	98	6	2,60%	ADEQUADO
12	Controle	10a6m	126	31	F	15%	15 dias	0	fogo	(+1,8%)	(+80,9%)	-31,40%	1,61	1,54	1,41	0	5	98	7	1,90%	ADEQUADO
13	Controle	9a2m	110	20	F	20%	14 dias	0	escaldado	-42%	-22,80%	-37,78%	2	1,45	2,8	0	5	98	3	0,90%	BX PESO
14	Intervenção	1a2m	14	10	M	25%	17 dias	1	escaldado	(+15,02%)	(+182,62%)	(+56,57%)	1,6	2,4	3	1	5	98	7	3,20%	ADEQUADO
15	Intervenção	5a2m	62	21	M	15%	10dias	0	escaldado	-51,89%	-22,20%	-60,49%	2,2	3,6	1,48	0	4	98	4	1,40%	ADEQUADO
16	Controle	6a4m	76	18	M	15%	16 dias	0	fogo	-32,54%	(+58,28%)	(+28,14%)	2,1	4,22	2,54	1	4	98	5	1,60%	ADEQUADO
17	Intervenção	3a5m	41	14	F	18%	9 dias	0	fogo	-17,68%	-25,79%	-29,10%	2,18	3,5	2,91	0	5	98	9	4,20%	ADEQUADO
18	Intervenção	4a5m	53	16,6	M	16%	19dias	0	escaldado	-22,24%	-1,46%	-39,07%	2,2	3,9	4,3	0	4	98	1	0,80%	ADEQUADO
19	Controle	11a	132	40	F	15%	17dias	0	escaldado	(+96,11%)	(+140%)	(+142%)	0,93	0,62	2,8	1	5	98	4	1,00%	ADEQUADO
20	Intervenção	5a	60	20	M	15%	7 dias	0	fogo	-36,10%	(+6,5%)	-45,59%	2,47	3,54	2,97	0	4	98	7	2,50%	ADEQUADO
21	Intervenção	1a8m	20	14	F	16%	10 dias	0	escaldado	-74,07%	-44,02%	-45,30%	2,2	1	2,1	0	5	98	4	1,40%	ELEVADO
22	Controle	1a	12	10,5	M	22%	15dias	0	escaldado	(+5,42%)	(+14,15%)	-63,14%	2,6	2,16	2,16	0	5	98	6	2,70%	ADEQUADO
23	Controle	2a3m	27	12,3	M	15%	11dias	0	escaldado	(+25,73%)	(+10%)	-8,30%	2,19	2,13	5,6	1	4	98	9	4,50%	ADEQUADO
24	Intervenção	1a10m	22	12,8	M	15%	7 dias	0	escaldado	-50,77%	-11,85%	-55,87%	2,57	1,85	5	0	4	98	5	2,10%	ADEQUADO
25	Intervenção	1a2m	14	10	M	16%	13 dias	1	escaldado	(+25,73%)	(+10%)	-8,30%	2,2	3	1,91	0	4	98	6	2,60%	ADEQUADO
26	Intervenção	2a7m	31	13,5	M	15%	15 dias	0	escaldado	-43,90%	-18,25%	-38,98%	2,3	3,11	2,93	0	4	98	8	3,60%	ADEQUADO
27	Intervenção	4a1m	49	15,7	M	15%	13 dias	0	fogo	-23,40%	(+9,6%)	-45,10%	2,11	3	1,51	0	4	98	4	1,50%	ADEQUADO
28	Controle	5a4m	64	18	F	24%	20dias	0	escaldado	(+26,85%)	-12,54%	-46,60%	1,7	1,71	2,1	1	6	80-90	10	4,60%	ADEQUADO
29	Intervenção	3a1m	37	20	F	17%	14 dias	0	escaldado	-44,30%	-19,37%	-55,70%	1,56	2,29	2,9	0	5	98	10	5,30%	ELEVADO
30	Intervenção	2a	24	14	M	17%	16 dias	0	fogo	-29%	-14,85%	-14,85%	1,87	1,93	2,27	0	4	98	5	2%	ADEQUADO
31	Intervenção	2a8m	32	10,8	F	16%	19dias	1	escaldado	-37%	-2,80%	-0,80%	1,59	2,2	2,12	0	5	98	8	3,60%	ADEQUADO
32	Controle	1a3m	15	16,4	M	17%	18dias	0	escaldado	(+26%)	(+7,2%)	(+2%)	1,88	2,12	3	1	4	98	9	4,80%	ELEVADO
33	Controle	1a	12	7	F	28%	19dias	1	escaldado	(+10%)	(+82,14%)	(+35,5%)	2,2	3,9	6,9	1	6	80-90	10	6%	ADEQUADO

	GRUPO	IDADE	MESES	PESO	SEXO	SCQ	Tempo	1: sim	Causa	VOLUME	VOLUME	VOLUME	DIURESE ml/kg/h	1: sim	ABSI	SURV IVAL %	PRISM	Predicted	Escore z		
							Dias	VPM/ VNI		DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 1	DIA 2	DIA 3	F.Creep					
34	Intervenção	4a	48	16	F	15%	17dias	0	escaldo	-39,53%	-26,40%	-50,90%	1,9	1,56	2,47	0	5	98	6	2,20%	ADEQUADO
35	Intervenção	5a2m	62	15,5	F	18%	22dias	0	fogo	-20%	-17,43%	-41,30%	1,747	2	3,4	0	5	98	9	3,20%	ADEQUADO
36	Intervenção	4a	48	17	M	21%	16dias	0	fogo	-18,47%	-40,36%	-67,97%	2	3,4	3,2	0	4	98	5	1,80%	ADEQUADO
37	Controle	1a	12	12	M	22%	41 dias	1	escaldo	(+31,87%	(+45,34%)(+19,45%	0,9	2,7	4,7	1	4	98	8	4,00%	ADEQUADO	
38	Intervenção	2a8m	32	13	F	15%	12 dias	0	escaldo	-48,82%	-32,88%	-71,20%	2,5	3,6	1,76	0	5	98	6	2,40%	ADEQUADO
39	Controle	2a7m	31	12,6	F	29%	26 dias	1	escaldo	(+17,3%	(+58,9%)(+17,8%	0,87	2,54	7,3	1	6	80-90	9	4,40%	ADEQUADO	
40	Controle	3a9m	45	18	M	15%	19dias	0	escaldo	-24%	(+0,45%)-9,10%	1	2,43	2,19	0	4	98	6	2,30%	ADEQUADO	
41	Controle	4a1m	49	18	M	45%	27dias	1	fogo	-47,79%	-15,20%	-32,85%	1,41	2,46	1,29	1	7	80-90	11	6%	ADEQUADO
42	Controle	1a	12	11	M	15%	15dias	0	escaldo	(+ 6,79%	-10,37%	-46,78%	1,05	5,45	5,15	1	4	98	9	4,70%	ADEQUADO
43	Controle	1a	12	6,8	M	15%	15dias	0	escaldo	-1%	(+) 21%	-14,50%	1,1	5,9	5,3	0	4	98	7	3,40%	ADEQUADO
44	Controle	1a10m	22	14	F	22%	34dias	0	escaldo	-46%	-20,80%	-40%	2	5,8	4,4	1	6	80-90	9	4,60%	ADEQUADO
45	Controle	1a2m	14	11	M	16%	25 dias	0	escaldo	-60%	(+) 27%	(+2%)	2,1	4,3	2,6	0	4	98	5	2,20%	ADEQUADO
46	Controle	1a	12	11	F	21%	11 dias	0	escaldo	-32%	-28%	-45%	2,41	5,45	3,97	0	6	80-90	10	5,70%	ADEQUADO

Planilha mostrando os resultados brutos encontrados

8 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010 Jan;14(5):R188.
2. Karimi H, Montevalian A, Motabar a R, Safari R, Parvas MS, Vasigh M. Epidemiology of paediatric burns in Iran. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012;25(3):115-20.
3. Koç Z, Sağlam Z. Burn epidemiology and cost of medication in paediatric burn patients. *Burns*. 2012 Sep;38(6):813-9.
4. Fram R, Cree M, Barr D, Herndon D. Impaired glucose tolerance in pediatric burn patients at discharge from the acute hospital stay. *J Burn Care Res*. 2010;31(5):728-33.
5. Senel E, Kizilgun M, Akbiyik F, Atayurt H, Tiriyaki H, Aycan Z. The evaluation of the adrenal and thyroid axes and glucose metabolism after burn injury in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(5):481-9.
6. Marques L de O, Santos MC, Silva GM. Resistência à insulina em crianças queimadas: revisão sistemática. *Rev Bras Queimaduras*. 2013;12(4):245-52.
7. Jeschke MG, Herndon DN. Burns in children: standard and new treatments. *Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1168-78.
8. Kramer CB, Rivara FP, Klein MB. Variations in U.S. pediatric burn injury hospitalizations using the national burn repository data. *J Burn Care Res*. 2007;31(5):734-9.
9. Fidkowski CW, Fuzaylov G, Sheridan RL, Coté CJ. Inhalation burn injury in children. *Paediatr Anaesth*. 2009 Jul;19(Suppl 1):147-54.
10. Repository NB. National burn repository [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ameriburn.org/NBR.php>.
11. DATASUS [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>.

12. Pereima MJL, Mignone I, Bernz LM, Schweitzer C. Análise da incidência e da gravidade de queimaduras por álcool em crianças no período de 2001 a 2006: impacto da Resolução 46. *Rev Bras Queimaduras*. 2009;8(2):51-9.
13. Abston S, Blakeney P, Desai M, Hegggers J, Herndon D, Hildreth M, et al. House staff manual - total burn care [Internet]. Galveston, Texas; Available from: http://www.totalburncare.com/orientation_intro.htm.
14. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2819-26.
15. Pruitt BA Jr. Protection from excessive resuscitation: "pushing the pendulum back". *J Trauma*. 2000;49(3):567-8.
16. Saffle JIL. The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res*. 2007;28(3):382-95.
17. Schulman CI, King DR. Pediatric fluid resuscitation after thermal injury. *J Craniofac Surg*. 2008 Jul;19(4):910-2.
18. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res*. 29(1):257-66.
19. Faraklas I, Lam U, Cochran A, Stoddard G, Saffle J. Colloid normalizes resuscitation ratio in pediatric burns. *J Burn Care Res*. 2011;32(1):91-7.
20. Dulhunty J, Boots R, Rudd M, Muller M, Lipman J. Increased fluid resuscitation can lead to adverse outcomes in major-burn injured patients, but low mortality is achievable. *Burns*. 2008;34(8):1090-7.
21. Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg Gyn Obs*. 1944;79:352-8.
22. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Wiley J, & Sons, editors. London, UK; 1983.
23. Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep". *J Burn Care Res*. 2010;31(1):40-7.
24. Schulz K, Altman D, Moher D, for de CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Int Med*. 2010;152(11):726-32.

25. Sociedade Brasileira de Queimaduras [Internet]. Available from: <http://sbqueimaduras.org.br>
26. Berndtson AE, Sen S, Greenhalgh DG, Palmieri TL. Estimating severity of burn in children: Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score *versus* Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). *Burns*. 2013 Sep;39(6):1048-53.
27. Cartotto R, Callum J. A review of the use of human albumin in burn patients. *J Burn Care Res*. 2012;33(6):702-17.
28. Patel L, Cowden J, Dowd D, Hampl S, Felich N. Obesity: influence on length of hospital stay for the pediatric burn patient. *J Burn Care Res*. 2010;31(2):251-6.
29. Cope O, Moore F. The distribution of body water and the fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg*. 1947;126:1010-45.
30. Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, et al. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. I 2004 Feb;56(2):404-13; discussion 413-4.
31. Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann New York Acad Sci*. 1968;150(3):874-94.
32. Schwartz S. Supportive therapy in burn care. Consensus summary on fluid resuscitation. *J Trauma*. 1979;19(11 Suppl):876-7.
33. Endorf FW, Dries DJ. Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Jan;19(1):69.
34. Kraft R, Herndon DN, Branski LK, Finnerty CC, Leonard KR, Jeschke MG. Optimized fluid management improves outcomes of pediatric burn patients. *J Surg Res*. 2013 May 1;181(1):121-8.
35. Dai NT, Chen TM, Cheng TY, Chen SL, Chen SG, Chou GH, et al. The comparison of early fluid therapy in extensive flame burns between inhalation and noninhalation injuries. *Burns*. 1998 Nov;24(7):671-5.
36. Cancio LC, Reifenberg L, Barillo DJ, Moreau A, Chavez S, Bird P, et al. Standard variables fail to identify patients who will not respond to fluid resuscitation following thermal injury: brief report. *Burns*. 2005 May;31(3):358-65.

37. Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland H. Fluid resuscitation in major burns. *ANZ J Surg.* 2006;76(1-2):35–8.
38. Engrav L, Colescott P, Kemalyan N, Heimbach D, Gibran N. A biopsy of the use of the Baxter formula to resuscitate burns or do we do it like charlie did it? *J Burn Care Rehabil.* 2000;(21):91-5.
39. Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, Possenti PP, Pineau M, D'Aiuto M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma.* 2000 Sep;49(3):387-91.
40. Atiyeh BS, Dibo SA, Ibrahim AE, Zgheib ER. Acute burn resuscitation and fluid creep: it is time for colloid rehabilitation. *Ann Burns Fire Disasters.* 2012 Jun 30;25(2):59-65.
41. Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, Round KA, Blayney CB, Carrougner GJ, et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns.* 2004 Aug;30(5):464-6.
42. Sullivan SR, Friedrich JB, Engrav LH, Round KA, Heimbach DM, Heckbert SR, et al. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *Burns.* 2004 Sep;30(6):583-90.
43. Wibbenmeyer L, Sevier A, Liao J, Williams I, Light T, Latenser B, et al. The impact of opioid administration on resuscitation volumes in thermally injured patients. *J Burn Care Res.* 2007;31(1):48-56.
44. Chung KK, Wolf SE, Cancio LC, Alvarado R, Jones JA, McCorcle J, et al. Resuscitation of severely burned military casualties: fluid begets more fluid. *J Trauma.* 2009 Aug;67(2):231-7; discussion 237.
45. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007 Jun;454(3):345-59.
46. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 1998;316(7136):961-4.
47. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2247-56.

48. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns*. 2007 Feb;33(1):25-30.
49. Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA. Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann Surg*. 1983 May;197(5):520-31.
50. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2005 May;58(5):1011-8.
51. Cartotto R, Zhou A. Fluid creep: the pendulum hasn't swung back yet! *J Burn Care Res*. 2010;31(4):551-8.
52. Kelly J, McLaughlin D, Rittenour A, Simmos I, Wade C. A novel means by which to classify the response to acute resuscitation in the severely burned patients. *J Burn Care Rehabil*. 2008;29:S50.
53. Fahlstrom K, Boyle C, Makic MBF. Implementation of a nurse-driven burn resuscitation protocol: a quality improvement project. *Crit Care Nurse*. 2013 Feb;33(1):25-35.
54. Jenabzadeh K, Ahrenholz D, Endorf F, Mohr W. Nurse driven resuscitation protocol in the burn unit to prevent fluid creep. Presented at the American Burn Association Annual Meeting, San Antonio; 2009.
55. Salinas J, Chung KK, Mann EA, Cancio LC, Kramer GC, Serio-Melvin ML, et al. Computerized decision support system improves fluid resuscitation following severe burns: an original study. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2031-8.