UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

MARIA HELENA MÜLLER DITTRICH

**Associação entre hiperhidratação e infecção em crianças com
queimadura extensa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho

São Paulo

2018

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 Muller
Associação entre hiperhidratação e infecção em
crianças com queimadura extensa / Maria Helena
Muller Dittrich. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Werther Brunow de Carvalho.

Descritores: 1.Infecção 2.Ressuscitação 3.Unidades
de queimados 4.Queimaduras 5.Albuminas 6.Unidades
de terapia intensiva pediátrica 7.Estudos de
coortes 8.Edema

USP/FM/DBD-218/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

*Dedico esta pesquisa aos meus filhos amados:
Nicole, Vinícius e Sophia, por quem sempre lutarei.*

*Vocês são os meus anjos, meus mais importantes
e preciosos presentes de Deus!*

*São a luz que ilumina a minha alma,
luz da vida acesa em mim!*

*Que possamos estar sempre juntos
enquanto o tempo permitir.*

AGRADECIMENTOS

Gratidão é a palavra que define meu coração neste momento.

Agradeço a Deus pelo dom da vida, pela saúde e pela possibilidade de realização e finalização deste estudo.

Ao Professor Dr. Werther Brunow de Carvalho pela oportunidade, confiança, pelo incentivo nas etapas difíceis, pelos diálogos e pela possibilidade de continuar em momentos que me pareceram impossíveis de prosseguir.

Aos Professores de minha Banca de Qualificação: Profa. Dra. Vera Jornada Krebs, Prof. Dr. Artur Figueiredo Delgado, Prof. Dr. Ivan Pistelli, pela generosidade, amizade e por me auxiliarem de forma tão importante a otimizar este trabalho.

À Profa. Dra. Regina Grigolli Cesar pela oportunidade de trabalho e por me auxiliar durante a elaboração deste estudo.

A todos os meus colegas de profissão pelo apoio durante todo este período e principalmente à querida Profa. Dra. Dáfne Bourguignon pela amizade e pelo incentivo sempre presentes.

Aos meus filhos tão presentes em todos os momentos, pelas palavras positivas, sempre me impulsionando a olhar adiante e a seguir em frente. Pela paciência nos momentos de ausência, pelo carinho infinito de cada dia, pela vida compartilhada, e pela oportunidade concedida por Deus de ser a mãe de vocês. Vocês são o meu orgulho, amor maior que não cabe em mim.

Ao meu esposo, José Guilherme, pelo apoio, parceria e cumplicidade ao longo desta jornada, mesmo distante sempre presente. Muito obrigada por iluminar a minha vida sempre que precisei e me dar o suporte para estar aqui neste momento.

Aos meus pais, Clovis e Rosicler, que sempre me conduziram pelos caminhos do bem, da luta e da perseverança.

À minha avó querida, Maria Rosa, doçura em plenitude por toda minha vida! Sua lucidez me encanta e orienta.

Aos meus irmãos, Clovis e Roberto, pelo carinho sempre presente, amizade, apoio e companheirismo.

A toda minha família Curitibana, sempre perto do meu coração e pensamento, amo cada um de vocês.

Aos meus amigos queridos, Adriana e Elvis, pela porta sempre aberta, pelo ombro sempre disponível e pelos momentos de companhia e sorrisos compartilhados. Vocês tornam nossa vida muito mais leve.

Aos colegas do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário de Londrina com quem compartilhei momentos de muito trabalho e dedicação ao longo de oito anos, cuidando de tantas crianças queimadas. Nossa batalha foi árdua, mas chegamos ao fim com a certeza de que fizemos o possível e o impossível por cada uma das crianças que passaram pelo nosso serviço. Sem o envolvimento e comprometimento de toda equipe multidisciplinar, os resultados não seriam possíveis. Agradeço imensamente o companheirismo, a confiança, o respeito e a oportunidade de trabalho. Tenham a certeza de que levarei vocês comigo para sempre em meu coração. A saudade do nosso tempo juntos é uma constante e a admiração por cada um seguirá comigo por onde a estrada da vida me conduzir.

Finalmente, e de maneira muito especial, agradeço imensamente a cada uma das crianças queimadas que tive a oportunidade de cuidar, as sobreviventes e principalmente as não sobreviventes e suas famílias. Vocês me ensinaram muito e todas as palavras de gratidão do mundo seriam insuficientes para expressar tudo o que sinto. Fizeram por mim infinitamente mais do que fiz por vocês e me transformaram profundamente.

Muito obrigada!

“Somos passageiros.

A vida é uma ponte e, como diziam os antigos, não se constrói uma casa sobre uma ponte. Temos que manter, ao mesmo tempo, as duas margens do rio, a matéria e o espírito, o céu e a terra, o masculino e o feminino e fazer a ponte entre estas nossas diferentes partes, sabendo que estamos de passagem. É importante lembrar-se do caráter passageiro de nossa existência, da impermanência de todas as coisas, pois o sofrimento geralmente é de querermos fazer durar o que não foi feito para durar. Observemos o que pára a vida em nós, o que impede o amor e o perdão, onde se localiza o medo dentro de nós. É por lá que é preciso passar; é lá nosso Mar Vermelho. Mas, ao mesmo tempo, não esqueçamos a luz, não esqueçamos a liberdade, a terra que nos foi prometida!”

Jean-Yves Leloup

Esta tese 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
4. METODOLOGIA.....	15
4.1. Delineamento da Pesquisa e População do Estudo.....	16
4.2. Seguimento dos Pacientes.....	16
4.3. Critérios de Inclusão.....	16
4.4. Critérios de Exclusão.....	17
4.5. Procedimentos.....	17
4.6. Fontes de Dados.....	20
4.7. Metodologia Estatística.....	21
4.8. Considerações Éticas.....	22
5. RESULTADOS.....	23
5.1. Descrição dos Participantes do Estudo.....	24
5.2. Análise do Tempo até a Primeira Infecção.....	28
6. DISCUSSÃO.....	38

6.1. Limitações.....	61
7. CONCLUSÕES.....	64
8. ANEXOS.....	66
Anexo 1 - Critérios utilizados para o diagnóstico do <i>fluid creep</i>	67
Anexo 2 - Critérios utilizados para o diagnóstico de Infecção – Adaptado CDC.....	68
Anexo 3 - Critérios de Sepsis (Consenso American Burn Association).....	74
Anexo 4 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UEL.....	75
Anexo 5 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP.....	76
Anexo 6 - Ciência do Comitê de Ética e Pesquisa da FMUSP.....	77
Anexo 7 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	78
Anexo 8 - Planilha dos Resultados Brutos Encontrados.....	80
9. REFERÊNCIAS	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABSI=	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
AH=	Albumina humana
CAAE=	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CARS=	Resposta anti-inflamatória compensatória
CDC =	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DMOS=	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
DP=	Desvio padrão
DU=	Débito urinário
FC=	Frequência cardíaca
FR=	Frequência respiratória
HR=	<i>Hazard ratio</i>
Kg =	quilogramas
ml =	mililitros
NA=	Não avaliável
PAP=	Pressão de artéria pulmonar
PRISM=	<i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PVC=	Pressão venosa central
RL=	Ringer Lactato
SCQ=	Superfície corporal queimada
SDRA=	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SISNEP=	Sistema Nacional de Ética em Pesquisa
SRIS=	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
vmáx=	Valor máximo
vmín=	Valor mínimo
% =	porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1=	Fluxograma dos casos selecionados para análise de corte.....	24
-----------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo o grupo B e grupo A.....	30
Gráfico 2=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo o gênero.....	31
Gráfico 3=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo faixa etária.....	32
Gráfico 4=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo tipo de queimadura.....	33
Gráfico 5=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo tempo de internação.....	34
Gráfico 6=	Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo <i>fluid creep</i>	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1=	Características das crianças participantes do estudo.....	25
Tabela 2=	Características após tratamento das crianças participantes do estudo.....	26
Tabela 3=	Características das crianças participantes do estudo segundo a presença de infecção.....	27
Tabela 4=	Probabilidade de infecção nas crianças participantes do estudo após o tratamento recebido.....	29
Tabela 5=	Fatores associados com infecção.....	36

RESUMO

Dittrich MHM. *Associação entre hiperhidratação e infecção em crianças com queimadura extensa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A ressuscitação fluidica agressiva, com volume superior ao preconizado por Baxter, com objetivo de evitar a hipoperfusão de órgãos e restabelecer a volemia rapidamente, se tornou uma tendência nos últimos anos. Esta prática vem sendo discutida mais recentemente após a caracterização do fenômeno *fluid creep* e pode ser causa de aumento da morbidade e mortalidade em crianças queimadas. A hiperhidratação impacta negativamente a evolução desses pacientes e já se estabeleceram associações do fenômeno *fluid creep* com diversas complicações, como, por exemplo, a síndrome compartimental abdominal. Pacientes queimados estão sob alto risco para infecção e sepse devido à perda da integridade da pele e à exposição prolongada ao ambiente nosocomial. A principal causa de óbito, se o paciente sobreviver à fase inicial do choque do queimado é a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas secundária a sepse. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o *fluid creep* e episódios infecciosos em crianças queimadas submetidas a duas estratégias diferentes de reanimação hídrica envolvendo albumina. Realizar análises de curvas de probabilidade livre de infecção, além de comparar o tempo de internação e número de procedimentos cirúrgicos realizados nestes grupos de pacientes. **Metodologia:** Estudo de coorte histórica envolvendo 46 crianças queimadas admitidas no Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário de Londrina entre junho de 2012 e janeiro de 2014 e que incluiu casos oriundos de um ensaio clínico randomizado controlado realizado no mesmo período. Foram incluídas crianças entre 1 e 12 anos, com queimaduras entre 15% e 45% de Superfície Corporal Queimada (SCQ) e profundidade de 2º e 3º graus, admitidas até a 12ª hora após o acidente. Todos os pacientes receberam reanimação fluidica com Ringer Lactato (RL), nas primeiras 24 horas, segundo a Fórmula de Parkland modificada (3ml/kg/%SCQ) ajustada de acordo com o débito urinário (DU). Os pacientes do grupo A = Exposto (n=23) receberam albumina 5% entre 8 e 12 horas do momento do acidente, e os do Grupo B= Não Exposto (n=23) receberam albumina 5% partir da 24ª hora do acidente. Os grupos foram comparados quanto ao surgimento do fenômeno *fluid creep*, tempo de internação, número de procedimentos cirúrgicos realizados e infecção até a alta hospitalar. **Resultados:** Os pacientes do grupo A tiveram menos dias de internação comparadamente ao grupo B (p=0,007). O surgimento do fenômeno *fluid creep* foi maior em crianças no grupo B (p<0,001). O tempo de internação maior de 14 dias assim como a presença de *fluid creep* foi associado com a presença de infecção, respectivamente p=0,002 e p=0,020. O tempo de internação bem como a presença de *fluid creep* apresentaram diferenças nas curvas de probabilidade livre de infecção (p<0,05). Todas as crianças do grupo B receberam debridamento comparado com 73,9% daquelas incluídas no grupo A (p=0,022), assim como os enxertos foram mais frequentes no grupo B (p=0,032). **Conclusões:** Crianças queimadas que receberam albumina entre 8 e 12 horas após o acidente apresentaram significativamente menos *fluid creep*, menor tempo de internação e menor número de procedimentos cirúrgicos (debridamentos e enxertos) comparativamente ao grupo que recebeu albumina após 24 horas. A presença do *fluid creep* e o tempo de internação superior a 14 dias apresentaram diferenças nas curvas de probabilidade livre de infecção, demonstrando pior prognóstico infeccioso.

Descritores: infecção; ressuscitação; unidades de queimados; queimaduras; albuminas; unidades de terapia intensiva pediátrica; estudos de coortes; edema.

ABSTRACT

Dittrich MHM. *Association between hiperhidratation and infection in extensive burn children* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: Aggressive fluid resuscitation, defined as the administration of a superior volume to the parameters recommended by Baxter, intend to rapidly set the euvoemia and avoid organ hypoperfusion in burn individuals. The practice became a trend during the last years and has been extensively discussed after the establishment of the *fluid creep* phenomenon and has been considered as a possible mortality and morbidity factor in burn children. A strong association of *fluid creep* development has already been established with many conditions, as abdominal compartment syndrome. Burn patients are at high risk of infection and subsequent progression to sepsis due to the loss of skin integrity and long-term exposure to hospital environment. If those patients survive to the burn shock, their main cause of death is the multiple organ failure secondary to sepsis, what highlights the importance of comprehensive knowledge of infectious complications in burn children.

Objectives: Assess the association between *fluid creep* and infection episodes in burn children that were exposed to two different fluid resuscitation strategies with the use of albumin. Analyze the patients infection-free probability curves, length of stay and number of surgery procedures needed. **Methods:** We developed a historic cohort of 46 burn children admitted at the Burn Treatment Center, State University of Londrina. The same patients were simultaneously enrolled in a parallel clinical trial. In this study, were included patients from 1 to 12 years old, with 15% to 45% of the body surface area (BSA) compromised, second or third-degree burns, admitted up to 12 hours after the accident. Both groups were compared according to the exposure. All the patients received fluid resuscitation with Ringer Lactate (RL) in the first 24 hours, respecting the modified Parkland formula (3 ml/kg/% TBSA) adjusted according to the urine output (UO). Patients from group A were exposed to 5% albumin between 8 and 12 hours from the accident moment and the patients from group B received 5% albumin after 24 hours from the accident. The outcomes observed were development of *fluid creep* phenomenon, length of stay, number of surgery procedures needed and infection until the hospital discharge. **Results:** Compared to the group B, the group A had a shorter median length of stay ($p=0,007$). *Fluid creep* development had higher rates on group B compared to group A ($p<0,001$). The length of stay for more than 14 days, as the *fluid creep* arising, was associated with infection (respectively, $p=0,002$ and $p=0,02$). Both the length of stay and the *fluid creep* presence showed difference at the infection-free probability curves ($p<0,05$). All the patients from group B were submitted to debridement compared to 73,9 from group A ($p=0,022$). The need of skin graft procedure was also more frequent in patients from group A ($p=0,032$). **Conclusion:** Burn children that received albumin between 8 and 12 hours from the accident moment presented significant less *fluid creep*, shorter length of stay, and smaller number of surgery procedures (as debridement and skin graft) compared to the group that received albumin after 24 hours from the accident. *Fluid creep* development and length of stay superior to 14 days presented differences at the infection-free probability curves, providing a negative infectious prognosis.

Descriptors: infection; resuscitation; burn units; burns; albumins; intensive care units, pediatric; cohort studies; edema.

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. São causa de considerável morbidade e mortalidade, acometem mais meninos do que meninas na proporção de 1,6:1, muito embora a mortalidade seja maior nas meninas¹, levam a modificações metabólicas e hormonais que podem persistir por tempo prolongado no período pós-traumático e apresentam um grande impacto econômico pelo seu alto custo de tratamento, devido à longa hospitalização e reabilitação do paciente queimado²⁻⁷. Além de cicatrizes, as queimaduras podem levar a outras sequelas físicas, como contraturas, alterações anatômicas, fisiológicas, endócrinas e imunológicas. A distorção da própria imagem e os danos emocionais levam, em alguns casos, a comprometimento psíquico destes pacientes⁸. Os traumas térmicos são mais prevalentes entre populações socioeconômicas desfavorecidas e em regiões com atraso no desenvolvimento. A falta de educação básica está associada com aumento do risco de queimaduras que são em sua maioria preveníveis. Entretanto, se considerarmos o ritmo crescente do nível socioeconômico mundial haverá uma tendência decrescente do número queimaduras. Medidas como programas educacionais, introdução de alarmes e detectores de fumaça e o controle da temperatura da água quente nas residências contribuíram significativamente para diminuir as taxas de queimadura em alguns países⁹. No Brasil, apesar das campanhas de prevenção realizadas amplamente em muitos estados pela Sociedade Brasileira de Queimaduras, há ainda um atraso

considerável do ponto de vista de prevenção comparativamente aos países com maior nível de desenvolvimento¹⁰.

A epidemiologia difere bastante entre a população adulta e pediátrica e também de acordo com as características culturais e políticas de cada região nas diversas regiões do mundo¹¹. No período de desenvolvimento, a criança apresenta comportamento de exploração do ambiente e é incapaz de identificar e avaliar o perigo. A grande maioria destes acidentes, na faixa etária pediátrica, ocorre devido a escaldaduras por líquidos superaquecidos no ambiente doméstico, constituindo 53% dos acidentes. Outras causas são: queimaduras por chama, contato com superfícies superaquecidas, queimaduras elétricas e químicas. Estes processos levam a profundas modificações metabólicas e hormonais que podem persistir por tempo prolongado no período pós-traumático, sequelas físicas e psíquicas importantes. Também apresentam um grande impacto econômico pelo seu alto custo de tratamento, devido a longo período de hospitalização e a reabilitação do paciente queimado^{2-7,12}. Um estudo conduzido na Inglaterra mostrou que a maioria das queimaduras ocorre aos finais de semana e há horários do dia em que elas ocorrem com maior frequência. Queimaduras mais graves (superfície corporal queimada (SCQ) >10%) costumam ocorrer após as 19 horas. Com base neste aspecto, estratégias de prevenção de lesões provavelmente teriam maior impacto, se houvesse o incremento da conscientização dos pais e cuidadores sobre os dias e horários de pico de ocorrência das queimaduras em crianças¹³.

Segundo dados fornecidos pela Associação Americana de Queimaduras em 2016, 486.000 pacientes vítimas de queimaduras receberam atendimento

médico nos Estados Unidos. Destes, 40.000 foram hospitalizados e dentre os que sofreram queimadura por fogo/ inalação de fumaça, 3.275 evoluíram para o óbito.

De acordo com o CDC (Centers for Disease Control and Prevention), nos Estados Unidos, entre os anos de 2007 a 2016, as queimaduras constituíram a quarta causa de óbitos por lesão não intencional em crianças menores de um ano, a terceira causa entre um e nove anos, e novamente a quarta causa entre 10 e 14 anos de idade^{14,12}. Entre 2006 e 2015, aproximadamente 1 milhão de crianças sofreram queimaduras e 2.986 delas foram a óbito. A mortalidade é maior quanto menor a faixa etária devido ao desenvolvimento incompleto dos múltiplos sistemas e à imaturidade imunológica. Anualmente, em torno de 10.000 crianças evoluem com sequelas permanentes devido a lesões térmicas^{8,15}. Em 2010, o custo total de tratamento de queimaduras pediátricas foi próximo de 1 bilhão de dólares¹⁴.

O Brasil é um país de grande extensão territorial e apresenta características culturais distintas em cada diferente região e, por este motivo, justifica-se um perfil epidemiológico heterogêneo. Segundo a Sociedade Brasileira de Queimaduras, estima-se que ocorram no Brasil 1 milhão de queimaduras e consequentes 2.500 óbitos ao ano¹⁰.

Segundo o DataSus ocorreram 200.000 internamentos entre 2008 a 2016, e 2.644 óbitos entre 2007 a 2015, envolvendo crianças entre zero e 14 anos, devido a queimaduras ocorridas consequentes a: 1) contato com fonte de calor e substâncias quentes; 2) exposição a fumaça, fogo e chamas; 3) exposição a corrente elétrica e radiação. Dados nacionais são nebulosos e difíceis de serem interpretados devido provavelmente a subnotificação que

ocorre em algumas regiões, o que dificulta o entendimento e a interpretação dos dados¹⁶.

A sobrevivência de crianças com queimaduras depende da idade, da extensão e da profundidade da queimadura, do agente causal e da gestão do trauma. As crianças pequenas, particularmente as menores de dois anos, têm uma taxa de mortalidade mais elevada para a mesma SCQ queimada do que crianças mais velhas e adultos. Os dados sugerem que as causas mais comuns de morte em crianças queimadas são inalação de fumaça e lesão hipóxica-isquêmica cerebral. O sucesso no tratamento da queimadura é atribuível aos seguintes fatores: atendimento de pacientes em centros especializados no manejo de queimaduras; conhecimento da fisiopatologia do choque e ressuscitação adequada iniciada prontamente e outras terapias adjuntas; reconhecimento da importância da oferta calórica e seu papel na cicatrização de feridas; e avanço nos cuidados da ferida queimada, especialmente debridamento precoce e excisão da ferida, uso de agentes antimicrobianos tópicos, uso criterioso de antibióticos sistêmicos e melhoramento de materiais e técnicas de enxerto.

A ressuscitação fluídica adequada continua sendo a pedra angular do manejo inicial do paciente queimado e é fundamental para a prevenção do choque e de outras complicações da lesão térmica¹⁷.

Muitas fórmulas foram desenvolvidas para otimizar a ressuscitação fluídica de pacientes queimados e até hoje persistem controvérsias relativas ao melhor método para determinar o volume ideal de fluido a ser administrado com intuito de se evitar as complicações do choque hipovolêmico. Baxter e Shires propuseram, após muitos estudos em animais, que a ressuscitação

adequada em queimados poderia ser alcançada na maioria dos pacientes utilizando-se 3,7 a 4,3ml/kg/% superfície corporal queimada de solução cristaloide. Os autores preconizavam a administração deste volume na forma de Ringer Lactato (RL), metade a ser infundida nas primeiras 8 horas após o acidente e a outra metade nas 16 horas subsequentes¹⁸. No entanto, evidências mais recentes têm demonstrado que pacientes, particularmente com queimaduras de maior extensão, têm necessitado de volumes maiores do que o previsto pela fórmula de Parkland. A agressiva ressuscitação fluídica evita o óbito em momento mais precoce devido ao *Burn Shock* que era, décadas atrás, o maior responsável pelos óbitos desta população de pacientes¹⁹.

Entretanto, a ressuscitação fluídica excessiva, demonstrada por alguns autores ao longo dos anos, com volume superior ao preconizado por Baxter, vem sendo discutida mais recentemente após a observação do fenômeno *fluid creep* descrito por Basil Pruitt e é causa de aumento da morbidade e mortalidade em pacientes queimados^{17,20}. Este fenômeno é caracterizado por edema em áreas não queimadas associado a outros critérios presentes em pacientes submetidos à ressuscitação fluídica agressiva, ou seja, que recebem volume maior do que o preconizado pela Fórmula de Parkland^{21,22}. Tradicionalmente o aumento da necessidade de fluidos no período da ressuscitação está relacionado à queimadura de vias aéreas, queimaduras muito extensas ou profundas e atraso no início da reanimação. Outros fatores podem estar envolvidos na contribuição ao aumento do requerimento de líquido como queimaduras elétricas, uso prévio de álcool e drogas, politraumas, superestimação da superfície corporal queimada, excesso de administração de opioides e o abandono do uso de soluções coloides²³. As complicações do

edema podem ser muito graves e incluem: anasarca, obstrução extrínseca de vias aéreas altas levando a necessidade de intubação, edema pulmonar, derrame pleural e/ou pericárdico, edema em extremidades, havendo a necessidade mais frequente de escarotomias e de fasciotomias, aprofundamento das lesões de pele, necessidade ou prolongamento do tempo de ventilação pulmonar mecânica (VPM) em pacientes sem queimadura de via aérea ou queimadura facial, incremento da pressão intraocular, podendo levar a síndrome compartimental orbital e necessidade de cantoplastia, além de edema cerebral podendo culminar com hipertensão intracraniana²². A complicação mais grave e temida do *fluid creep* é a hipertensão abdominal que quando não controlada pode evoluir para a síndrome compartimental abdominal²⁴. Estudos relataram também aumento do risco de desenvolvimento de pneumonia, infecção de corrente sanguínea, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) e do risco de morte^{25,26}. Alguns centros têm demonstrado que a adoção de protocolos de reanimação hídrica mais rígidos, controle mais estrito da diurese, moderação na utilização de opioides e uso de albumina de forma rotineira e mais precoce se correlacionam com resultados positivos e desta forma podem atenuar o surgimento deste fenômeno²⁷⁻³⁰. A hipovolemia permissiva também tem sido proposta por alguns autores como uma maneira de reduzir, de forma segura, a oferta de líquidos para estes pacientes³¹.

Outro aspecto relevante é que não há consenso sobre a ressuscitação de um paciente gravemente queimado que apresente uma comorbidade importante. Todos esses cenários compartilham um tema comum em que o livro de regras padrão não se aplica. Estes pacientes que apresentam

comorbidades significativas exigirão uma abordagem diferenciada, e ressuscitações altamente individualizadas³².

É de fato importante ressaltar novamente que a agressiva ressuscitação fluídica, somada aos avanços nas técnicas cirúrgicas de excisão precoce, ao uso de antibioticoterapia tópica além de avanços recentes da monitoração e do suporte de terapia intensiva, modificou a evolução dos pacientes queimados que anteriormente evoluíam para o óbito precocemente devido ao choque hipovolêmico / distributivo e insuficiência renal. Os pacientes sobrevivem à fase inicial de ressuscitação fluídica e a sepse, na atualidade, passou a ser a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes queimados. Devido à perda da sua barreira primária contra a invasão de microrganismos, esta população de pacientes torna-se constante e cronicamente exposta ao meio ambiente, especificamente, à flora do ambiente hospitalar. Portanto, são considerados pacientes de alto risco para adquirirem infecções nosocomiais¹⁵. O diagnóstico de sepse no paciente pediátrico queimado se torna difícil devido as alterações metabólicas, fisiológicas e imunológicas que acompanham o trauma térmico e, portanto, merece especial atenção devido as suas particularidades³³.

A lesão térmica leva a formação do complexo lipoproteico, um polímero de alto peso molecular que é produzido nas escaras durante o processo da queimadura. O sistema imunológico da criança que é caracteristicamente imaturo e por si só a torna suscetível a uma ampla variedade de infecções torna-se ainda mais vulnerável devido à formação do complexo lipoproteico tóxico cujo efeito é sabidamente significativo na liberação de citocinas e que leva a uma disfunção imune caótica que envolve múltiplos aspectos. Ocorre inibição da produção de linfócitos T helper e da síntese de imunoglobulinas,

danos mitocondriais nos hepatócitos, disfunção de linfócitos e da atividade de neutrófilos, além da liberação de produtos da oxigenação lipídica como leucotrienos, prostaglandinas, peróxidos e radicais livres³⁴. Em resposta a esta exposição da ativação descontrolada da cascata inflamatória, ocorre inicialmente a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e que posteriormente poderá evoluir para a resposta anti-inflamatória compensatória (CARS)²².

A SRIS inicial modifica o perfil metabólico basal, produzindo alterações fisiológicas, como por exemplo, aumento das frequências cardíaca e respiratória e da temperatura corporal e que podem assim permanecer por longo período. Estas observações levaram mais recentemente a modificações nos critérios de diagnóstico de sepse do paciente queimado em relação às demais populações de pacientes críticos³³. O reconhecimento precoce da presença de infecção e a pronta instituição terapêutica previnem a rápida deterioração clínica e melhora os resultados em crianças com queimaduras³⁵. Alguns estudos colocam em evidência que os maiores fatores de risco para infecção em pacientes queimados são a profundidade e a extensão das lesões de queimaduras, o que é compreensível, pois quanto maior a área exposta e sem proteção, maior a probabilidade das lesões se tornarem contaminadas³⁶. Por outro lado, não é recomendada a utilização de antibioticoprofilaxia sistêmica em pacientes queimados. O seu uso leva a custos desnecessários e pode induzir a resistência bacteriana. Antibióticos sistêmicos estão indicados apenas para o tratamento de infecções confirmadas³⁷.

Apesar das regras gerais utilizadas para a avaliação e o tratamento de pacientes vítimas de queimaduras sejam de forma geral transpostas do

paciente adulto, existem marcadas diferenças em relação a muitas áreas do conhecimento, incluindo manejo de vias aéreas, ressuscitação hídrica, terapias farmacológicas, sendo imperioso ressaltar que a criança não deve ser vista como um “adulto pequeno” e sim um paciente que apresenta características fisiológicas e psicossociais únicas. Portanto, conhecimento especializado, modalidades terapêuticas distintas e equipamentos específicos são necessários para suprir estas particularidades¹⁵.

2. JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

O papel do *fluid creep* no prognóstico de pacientes queimados ainda não está bem compreendido. Poucos são os estudos relativos ao *fluid creep*, especialmente no que diz respeito à associação do fenômeno a episódios infecciosos e a discussão atual a respeito do assunto ainda não foi completamente elucidada. Há dados na literatura que demonstram associação entre o *fluid creep* e infecção em pacientes queimados adultos, porém ainda não há descrição a este respeito na faixa etária pediátrica. Os resultados deste estudo poderão contribuir para melhorar o esclarecimento desta complicação nesta população de pacientes que, devido às suas particularidades, necessita de compreensão diagnóstica e terapêutica diferenciada.

3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Avaliar a associação entre o *fluid creep* e episódios infecciosos em pacientes pediátricos queimados durante o período em que estiveram internados, após serem submetidos a diferentes estratégias de reanimação hídrica envolvendo ringer lactato e albumina em momentos distintos.

3.2 Analisar as curvas de probabilidade livre de infecção nestes grupos de pacientes.

3.3 Determinar o tempo de internação e o número de procedimentos cirúrgicos (debridamentos e enxertos) realizados nestes pacientes e se há associação entre eles e os episódios de infecção.

3.4 Avaliar outras possíveis associações entre as características sociodemográficas e clínicas e episódios de infecção nos grupos estudados.

4. METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1. Delineamento da Pesquisa e População do Estudo

Estudo de coorte histórica envolvendo 46 crianças queimadas atendidas no Centro de Tratamento de Queimados de Hospital Universitário de Londrina entre junho de 2012 a janeiro de 2014. Esta coorte inclui casos oriundos de um ensaio clínico randomizado controlado realizado no mesmo período e publicado em março de 2016²¹. A exposição principal de interesse foi a ressuscitação hídrica com a administração de albumina em dois momentos distintos. O principal desfecho de interesse foi a avaliação dos episódios infecciosos que ocorreram nos pacientes estudados.

4.2. Seguimento dos Pacientes

Os membros desta coorte foram observados longitudinalmente pelo período que compreendeu a sua admissão no Centro de Tratamento de Queimados até a data da alta hospitalar. Da população elegível para o estudo dois pacientes não consentiram participar desta pesquisa. Não houve perdas de casos durante o desenvolvimento deste estudo.

4.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo, crianças com faixa etária de 1 a 12 anos, que apresentaram queimaduras com comprometimento de extensão entre 15%

e 45% de SCQ e profundidade de 2º e 3º graus, admitidas até a 12ª hora após o acidente. Os pacientes foram avaliados pela equipe da Cirurgia Plástica em relação à profundidade e extensão da queimadura e foram classificados segundo a faixa etária da Tabela de Lund e Browder³⁸.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com comorbidades relacionadas a hepatopatias, nefropatias e cardiopatias; crianças com queimaduras elétricas, de vias aéreas ou traumas associados.

4.5. Procedimentos

Todos os pacientes receberam reanimação fluídica com RL, nas primeiras 24 horas, segundo a Fórmula de Parkland modificada ($3\text{ml} \times \text{SCQ} \times \text{Peso}$). A metade deste volume foi administrada nas primeiras 8 horas após acidente e o restante nas 16 horas subsequentes. Para as crianças com peso inferior a 30 kg, foi associada uma solução de manutenção baseada na Fórmula de Holliday-Segar na forma de solução salina isotônica, sendo acrescida de glicose em quantidade suficiente para manter a normoglicemia.

Após 24 horas do acidente, a reposição de RL foi reduzida para $1,5\text{ml} \times \text{SCQ} \times \text{Peso}$, associada à metade da manutenção calculada pela Fórmula de Holliday–Segar.

Os pacientes do grupo A (Exposição) receberam coloide na forma de solução de albumina humana (AH) a 5% na quantidade de 0,5 gramas de

albumina/Kg de peso, infundida em quatro horas entre oito e doze horas do momento do acidente, e repetida uma vez ao dia por três dias.

Pacientes que constituíram o Grupo B receberam AH a partir da 24^a hora do acidente na mesma dose que foi utilizada no Grupo A.

O volume de RL foi titulado na dependência da diurese durante todo o período de reanimação que se completou 72 horas após o acidente.

Todo o volume de solução cristaloide administrado e a diurese dos pacientes foram registrados durante o período de ressuscitação. O débito urinário foi controlado por meio de sonda vesical de demora. A meta estabelecida para diurese foi de 1 a 2ml/kg/hora.

Quando a diurese era inferior a 1ml/kg/h, o volume de infusão de RL era aumentado em 10% para alcançar a meta estabelecida. Observada diurese acima de 2ml/kg/hora, e havendo estabilidade hemodinâmica, a vazão de RL era 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.

Todos os pacientes receberam dieta por sonda enteral durante o período da ressuscitação. A dieta idealmente foi iniciada após 6 horas da admissão nos casos que não apresentaram distensão abdominal, com intuito de evitar a translocação intestinal, o volume da dieta foi aumentado progressivamente e conforme a tolerância, bem como era reduzido o volume do soro de manutenção de acordo com a aceitação da dieta.

Todo o volume de solução cristaloide, albumina e dieta infundido, bem como a diurese dos pacientes foram contabilizados nas primeiras 72 horas. Os

valores foram obtidos das anotações realizadas na evolução de controle de enfermagem de cada paciente.

Os pacientes foram acompanhados e avaliados diariamente pela equipe da Cirurgia Plástica durante os procedimentos de balneoterapia com intuito de avaliar as características da pele queimada e observar a sua evolução em relação à epitelização ou aprofundamento das lesões ou detectar surgimento de infecção local. A balneoterapia foi realizada sistematicamente na admissão. As lesões de todos os pacientes foram inspecionadas a cada 24 horas nos primeiros três dias de internação. Este procedimento era realizado sob anestesia e após o banho com água morna e clorexidine degermante era aplicado sulfadiazina de prata 1% creme, como antibioticoterapia tópica, sobre todas as escaras de acordo com o protocolo institucional. Em seguida da aplicação do creme era realizado curativo fechado estéril em três camadas: gaze estéril em metro, algodão hidrófilo estéril e enfaixamento. Após 72 horas, quando havia estabilização das lesões de pele, e para os casos indicados, eram programados os procedimentos de debridamento e enxertia de pele. Para tais procedimentos os pacientes também deveriam estar em condições clínicas favoráveis e com o devido preparo pré-operatório com exames laboratoriais compensados e reservas de hemoderivados disponíveis.

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 maior, caracterizado por edema em áreas não queimadas, associado a um critério menor: infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax; derrame pleural; presença da síndrome compartimental

abdominal; necessidade de escarotomia, fasciotomia ou o aprofundamento das lesões de queimadura (progressão das lesões de pele de 2º para 3º grau), identificados pela equipe da cirurgia plástica após 24 horas da admissão hospitalar, deveriam estar presentes para identificar o fenômeno. Os critérios diagnósticos para o *fluid creep* estão descritos no Anexo 1²¹.

Os procedimentos cirúrgicos realizados pelos pacientes estudados, incluindo debridamentos, enxertos, escarotomias e fasciotomias foram contabilizados através do levantamento das fichas cirúrgicas contidas nos prontuários.

Para observar os episódios de infecção os dados clínicos, laboratoriais e de imagem dos pacientes foram acompanhados sistematicamente e foi realizado o seguimento diário dos mesmos pela equipe composta por infectologistas pediátricos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário de Londrina. Foram utilizados para fins diagnósticos os critérios estabelecidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (2016) sumarizadas no Anexo 2²². Os critérios para sepse utilizados foram os definidos pelo Consenso de Infecção e Sepse da Associação Americana de Queimaduras, resumidas no Anexo 3³³.

4.6. Fontes de Dados

Todas as informações epidemiológicas, clínicas e de seguimento dos pacientes foram obtidas dos prontuários dos pacientes estudados e após organizadas e descritas em um formulário próprio, foram transferidas para uma

planilha Excel que deu origem a um Banco de Dados que posteriormente foi encaminhado para análise estatística.

4.7. Metodologia Estatística

Frequências e porcentagens foram calculadas para as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo.

Associação entre as variáveis “Tratamento” e “Infecção” com as variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Comparação entre as médias das variáveis quantitativas com “Tratamento” e “Infecção” foi avaliada pelo teste t de Student (dados com distribuição normal) ou pelo teste de Mann-Whitney (dados sem distribuição normal). A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Utilizou-se análise de sobrevida para avaliar o tempo desde a entrada no estudo até o aparecimento da infecção, portanto, o evento de interesse foi presença de “infecção”. Pacientes que não tiveram infecção foram considerados como “censurados”. Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram construídas para o tempo geral assim como para comparar as variáveis de interesse. Probabilidade livre de infecção a 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias e 7 dias foram calculadas. As curvas livres de infecção foram comparadas pelo teste log-rank. Tempos médios e medianos foram apresentados em dias para as variáveis de interesse.

Na avaliação dos fatores associados com a presença de infecção utilizou-se o modelo de regressão de Cox simples e múltiplo. No modelo final permaneceu a variável que resultou independentemente associada com o tempo de infecção ajustada pela variável de interesse.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS v.18 for Windows.

4.8. 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 4). Também obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 08 de março de 2013 (processo nº: 207/2012) (Anexo 5). O mesmo Comitê tomou ciência da continuidade desta pesquisa em 06 de abril de 2016 (Anexo 6).

Os pacientes foram incluídos no estudo após autorização do responsável ou representante legal mediante aceitação e concordância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 7).

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1. Descrição dos Participantes do Estudo

Foram selecionados 46 pacientes para análise desta coorte, conforme observado na Figura 1.

Figura 1- Fluxograma dos casos selecionados para análise de coorte

As características das crianças em relação ao gênero, idade, peso e tipo de queimadura foram similares entre os grupos A e B (Tabela 1).

Tabela 1- Características das crianças participantes do estudo

Característica	Grupos		Total n = 46	Valor de p
	Grupo B Albumina 24h n = 23	Grupo A Albumina 8-12h n = 23		
<i>Gênero</i>				0,546 ¹
Feminino, n (%)	10 (43,5)	8 (34,8)	18 (39,1)	
Masculino, n (%)	13 (56,5)	15 (65,2)	28 (60,9)	
<i>Idade (meses)</i>				0,699 ²
Média (DP)	45,35 (39,84)	41,57 (24,08)	43,46 (32,61)	
Mediana (vmín-vmáx)	31 (12-132)	37 (14-108)	32,50 (12-132)	
<i>Peso (kg)</i>				0,733 ³
Média (DP)	16,56 (8,45)	16,66 (8,41)	16,61 (8,34)	
Mediana (vmín-vmáx)	14 (6,80-40,00)	14 (10,00-50,00)	14 (6,80-50,00)	
<i>SCQ (%)</i>				0,584 ³
Média (DP)	19,74 (7,01)	17,96 (4,76)	18,85 (6,00)	
Mediana (vmín-vmáx)	17 (15-45)	16 (15-35)	16 (15-45)	
<i>Escore z</i>				0,608 ⁴
Baixo peso, n (%)	1 (4,3)	0	1 (2,2)	
Adequado, n (%)	21 (91,3)	20 (87,0)	41 (89,1)	
Elevado, n (%)	1 (4,3)	3 (13,0)	4 (8,7)	
<i>Tipo da queimadura</i>				0,522 ¹
Escaldo, n (%)	17 (73,9)	15 (65,2)	32 (69,6)	
Fogo, n (%)	6 (26,1)	8 (34,8)	14 (30,4)	
<i>PRISM</i>				0,162 ³
Média (DP)	7,43 (2,11)	6,70 (2,75)	7,07 (2,45)	
Mediana (vmín-vmáx)	7 (3-11)	6 (1-15)	7 (1-15)	
<i>ABSI</i>				0,230 ³
Média (DP)	4,87 (0,92)	4,52 (0,59)	4,70 (0,79)	
Mediana (vmín-vmáx)	5 (4-7)	4 (4-6)	5 (4-7)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. ¹ Teste qui-quadrado de Pearson.

² Teste t de Student. ³ Teste de Mann-Whitney. ⁴ Teste exato de Fisher. SCQ: superfície corporal queimada. PRISM: Pediatric Risk of Mortality. ABSI: Abbreviated Burn Severity Index.

As características avaliadas após o tratamento realizado são apresentadas na Tabela 2. Observou-se que crianças que receberam o Tratamento A tiveram menos dias de internação comparadamente ao grupo Tratamento B ($p=0,007$). O total de crianças no grupo B recebeu debridamento comparado com 73,9% de crianças no grupo A ($p=0,022$), assim como o enxerto foi mais frequente em crianças no grupo B ($p=0,032$). O surgimento do fenômeno *fluid creep* foi maior em crianças no grupo B ($p<0,001$).

Tabela 2- Características após tratamento das crianças participantes do estudo

Característica	Grupos		Total n = 46	Valor de p
	Grupo B n = 23	Grupo A n = 23		
<i>Tempo de internação (dias)</i>				0,007 ²
Média (DP)	18,96 (6,96)	14,09 (4,43)	16,52 (6,27)	
Mediana (vmín-vmáx)	17 (11-41)	14 (7-23)	15,50 (7-41)	
<i>Suporte ventilatório VPM/VNI</i>				1 ³
Não, n (%)	18 (78,3)	19 (82,6)	37 (80,4)	
Sim, n (%)	5 (21,7)	4 (17,4)	9 (19,6)	
<i>Uso de droga vasoativa</i>				0,608 ³
Não, n (%)	20 (87,0)	22 (95,7)	42 (91,3)	
Sim, n (%)	3 (13,0)	1 (4,3)	4 (8,7)	
<i>Debridamento</i>				0,022 ³
Não, n (%)	0	6 (26,1)	6 (13,0)	
Sim, n (%)	23 (100)	17 (73,9)	40 (87,0)	
<i>Enxerto</i>				0,032 ¹
Não, n (%)	5 (21,7)	12 (52,2)	17 (37,0)	
Sim, n (%)	18 (78,3)	11 (47,8)	29 (63,0)	
<i>Escarotomia</i>				1 ³
Não, n (%)	22 (95,7)	23 (100)	45 (97,8)	
Sim, n (%)	1 (4,3)	0	1 (2,2)	
<i>Exérese/sutura</i>				0,489 ³
Não, n (%)	21 (91,3)	23 (100)	44 (95,7)	
Sim, n (%)	2 (8,7)	0	2 (4,3)	
<i>Fluid creep</i>				<0,001 ¹
Não, n (%)	10 (43,5)	22 (95,7)	32 (69,6)	
Sim, n (%)	13 (56,5)	1 (4,3)	14 (30,4)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. ¹ Teste qui-quadrado de Pearson.

² Teste t de Student. ³ Teste exato de Fisher.

As características dos participantes do estudo segundo a presença de infecção são apresentadas na Tabela 3.

O tempo de internação foi categorizado pela mediana dos dias (até 14 dias e mais de 14 dias de internação). O tempo de internação maior de 14 dias foi associado com a presença de infecção (p=0,002) assim como a presença de *fluid creep* (p=0,020). Crianças do grupo A e B não apresentaram associação

com a presença de infecção ($p=0,300$). Outras variáveis analisadas também não apresentaram associação com infecção.

Tabela 3. Características das crianças participantes do estudo segundo a presença de infecção

Característica	Infecção		Total n = 46	Valor de p
	Sem infecção n = 11	Com infecção n = 35		
<i>Grupos</i>				0,300 ¹
Grupo B, n (%)	4 (36,4)	19 (54,3)	23 (50,0)	
Grupo A, n (%)	7 (63,6)	16 (45,7)	23 (50,0)	
<i>Gênero</i>				0,728 ⁴
Feminino, n (%)	5 (45,5)	13 (37,1)	18 (39,1)	
Masculino, n (%)	6 (54,5)	22 (62,9)	28 (60,9)	
<i>Faixa etária (meses)</i>				0,079 ⁴
Até 12 meses, n (%)	2 (18,2)	4 (11,4)	6 (13,0)	
Entre 13 e 24 meses, n (%)	0	11 (31,4)	11 (23,9)	
Entre 25 e 36 meses, n (%)	1 (9,1)	6 (17,1)	7 (15,2)	
Acima de 36 meses, n (%)	8 (72,7)	14 (40,0)	22 (47,8)	
<i>Peso (kg)</i>				0,424 ³
Média (DP)	15,70 (4,48)	16,90 (9,26)	16,61 (8,34)	
Mediana (vmín-vmáx)	15,70 (6,80-21,00)	13,50 (7,00-50,00)	14 (6,80-50,00)	
<i>Tipo da queimadura</i>				0,713 ⁴
Escaldo, n (%)	7 (63,6)	25 (71,4)	32 (69,6)	
Fogo, n (%)	4 (36,4)	10 (28,6)	14 (30,4)	
<i>Focos de infecção</i>				NA
1		26 (74,3)	26 (74,3)	
2		6 (17,1)	6 (17,1)	
>2		3 (8,6)	3 (8,6)	
<i>Tempo de internação (dias)</i>				0,055 ²
Média (DP)	13,36 (3,88)	17,51 (6,59)	16,52 (6,27)	
Mediana (vmín-vmáx)	14 (7-21)	17 (7-41)	15,50 (7-41)	
Até 14 dias, n (%)	3 (27,2)	13 (37,1)	16 (34,8)	0,002 ¹
Mais de 14 dias, n (%)	8 (72,8)	22 (62,9)	30 (65,2)	
<i>Suporte ventilatório VPM/VNI</i>				0,089 ⁴
Não, n (%)	11 (100)	26 (74,3)	37 (80,4)	
Sim, n (%)	0	9 (25,7)	9 (19,6)	

<i>Uso de droga vasoativa</i>				0,559 ⁴
Não, n (%)	11 (100)	31 (88,6)	42 (91,3)	
Sim, n (%)	0	4 (11,4)	4 (8,7)	
<i>Debridamento</i>				0,619 ⁴
Não, n (%)	2 (18,2)	4 (11,4)	6 (13,0)	
Sim, n (%)	9 (81,8)	31 (88,6)	40 (87,0)	
<i>Enxerto</i>				0,282 ⁴
Não, n (%)	6 (54,5)	11 (31,4)	17 (37,0)	
Sim, n (%)	5 (45,5)	24 (68,6)	29 (63,0)	
<i>Fluid creep</i>				0,020 ⁴
Não, n (%)	11 (100)	21 (60,0)	32 (69,6)	
Sim, n (%)	0	14 (40,0)	14 (30,4)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; NA: não avaliável. Ventilação não invasiva (VNI)¹ Teste qui-quadrado de Pearson. ² Teste t de Student. ³ Teste de Mann-Whitney.

⁴ Teste exato de Fisher.

5.2. Análise do Tempo até a Primeira Infecção

O tempo entre o início do tratamento e a primeira infecção (em dias) foi analisado pela análise de sobrevivência, onde o evento de interesse foi a presença de infecção. Os participantes do estudo que não apresentaram nenhuma infecção tiveram o tempo considerado desde a internação até a alta (em dias).

As probabilidades de uma criança estar livre de infecção segundo as variáveis de interesse são apresentadas na Tabela 4. Tanto o tempo de internação assim como a presença de *fluid creep* apresentaram diferenças nas curvas de probabilidade livre de infecção ($p < 0,05$).

Curvas de probabilidade livre de infecção são apresentadas nos gráficos 1 a 6.

Tabela 4. Probabilidade de infecção nas crianças participantes do estudo após o tratamento recebido

Característica	Tempo médio até infecção (dias)	Tempo mediano até infecção (dias)	Probabilidade livre de infecção					Valor de p ¹
			1-dia	2-dias	3-dias	5-dias	7-dias	
<i>Geral</i>	7,34	3,00	89,1%	69,6%	47,8%	30,4%	26,1%	
<i>Grupos</i>								0,177
Grupo B	5,96	3,00	78,3%	65,2%	39,1%	21,7%	17,4%	
Grupo A	7,51	4,00	100%	73,9%	56,5%	39,1%	34,8%	
<i>Gênero</i>								0,324
Feminino	7,28	4,00	88,9%	83,3%	61,1%	33,3%	33,3%	
Masculino	6,71	3,00	89,3%	60,7%	39,3%	28,6%	21,4%	
<i>Faixa etária</i>								0,144
Até 12m	6,33	3,00	66,7%	66,7%	33,3%	33,3%	33,3%	
13-24m	3,09	3,00	100%	54,5%	27,3%	9,1%	0	
25-36m	5,14	4,00	85,7%	71,4%	57,1%	42,9%	28,6%	
>36m	9,55	4,00	90,9%	77,3%	59,1%	36,4%	36,4%	
<i>Tipo</i>								0,941
Escaldo	6,31	4,00	90,6%	71,9%	53,1%	31,3%	25,0%	
Fogo	7,79	3,00	85,7%	64,3%	35,7%	28,6%	28,6%	
<i>Tempo de internação</i>								0,046
Até 14 dias	7,75	4,00	100%	75,0%	62,5%	43,8%	43,8%	
Mais de 14 dias	5,53	3,00	83,3%	66,7%	40,0%	23,3%	16,7%	
<i>Fluid creep</i>								<0,001
Não	9,49	4,00	100%	78,1%	59,4%	43,8%	37,5%	
Sim	2,43	2,00	64,3%	50,0%	21,4%	0	0	

¹ Valor de p do teste log-rank para curvas de sobrevida.

Gráfico 1- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo o grupo B e grupo A

Gráfico 2- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo o gênero

Gráfico 3- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo faixa etária

Gráfico 4- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo tipo de queimadura

Gráfico 5- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo tempo de internação

Gráfico 6- Curva de probabilidade de ocorrência de infecção segundo *fluid creep*

Para avaliar os fatores relacionados com a probabilidade de não apresentar infecção calculamos o *hazard ratio* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Fatores associados com infecção

Variável	N° infectados N (%)	HR não ajustado (IC95%)	HR ajustado (IC95%)	Valor de p ¹
Grupos				
Grupo B	19 (54,3)	1,00	1,00	0,773
Grupo A	16 (45,7)	0,66 (0,34-1,29)	1,1(0,50-2,55)	
Gênero				
Feminino	13 (37,1)	1,00		
Masculino	22 (62,9)	1,36 (0,69-2,72)		
Faixa etária				
Até 12m	4 (11,4)	1,00		
13-24m	11 (31,4)	1,75 (0,55-5,57)		
25-36m	6 (17,1)	1,08 (0,30-3,82)		
>36m	14 (40,0)	0,76 (0,25-2,31)		
Tipo				
Escaldo	25 (71,4)	1,00		
Fogo	10 (28,6)	1,03 (0,49-2,14)		
Tempo de internação				
Até 14 dias	13 (56,5)	1,00		
Mais de 14 dias	10 (43,5)	1,98 (0,93-4,25)		
Fluid creep				
Não	21 (60,0)	1,00	1,00	0,006
Sim	14 (40,0)	3,09 (1,51-6,30)	3,31(1,40-7,85)	

¹ Valor de p da regressão de Cox ajustada.

Avaliaram-se como possíveis fatores relacionados com a infecção: grupo (B versus A), gênero (feminino versus masculino), faixa etária (referência: até 12 meses de idade), o tipo de queimadura (escaldo versus fogo), o tempo de internação (até 14 dias versus mais de 14 dias) e a presença do *fluid creep* (não versus sim).

Na análise não ajustada somente a presença do *fluid creep* resultou associada com a infecção. No modelo final essa variável foi ajustada pelo tratamento, portanto, crianças que desenvolveram *fluid creep* apresentaram 3,31 vezes risco de apresentar uma infecção comparada com crianças que não desenvolveram o fenômeno, ajustado pelo tratamento.

6. DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

As decisões relativas à ressuscitação hídrica constituem uma etapa crítica do cuidado precoce do paciente queimado. No entanto, apesar do desenvolvimento de fórmulas e diretrizes para a administração de fluidos, permanecem ainda grandes controvérsias no que tange a reanimação volêmica. Recentemente, observou-se uma tendência para a administração de maiores volumes de fluidos e como consequência notou-se o potencial impacto negativo desta prática. Nosso estudo foi uma oportunidade de estudar complicações relacionadas a uma coorte de pacientes queimados pediátricos que receberam reanimação hídrica composta por solução cristaloide acrescida de solução coloide em momentos distintos.

Tradicionalmente, os maiores requisitos de fluidos são atribuídos a queimaduras de grande profundidade, grandes extensões de superfície corporal acometida, queimaduras elétricas, presença de lesão por inalação de fumaça e atraso no início da ressuscitação. Cancio et al demonstraram recentemente que o tamanho da queimadura e a necessidade de ventilação mecânica foram associados ao aumento dos requisitos de fluidos e que o peso estava inversamente relacionado a demanda hídrica. Sabe-se também que pacientes obesos necessitam de maior tempo de internação para a recuperação de suas feridas⁴⁰. Neste estudo, analisamos pacientes com queimaduras com extensão entre 15 e 45% em 2 grupos homogêneos de pacientes pediátricos. Os dois grupos estudados foram comparáveis, em relação às características encontradas. Apresentaram-se similares, também,

quanto ao estado nutricional, tendo em vista o escore z e quanto aos escores de gravidade (PRISM e ABSI).

Apesar de toda a investigação já realizada até o momento no que diz respeito à ressuscitação hídrica do paciente queimado, ainda não se chegou a um consenso no que diz respeito à maneira ideal de restituir o volume necessário com intuito de evitar a disfunção orgânica e ao mesmo tempo prevenir o edema das regiões queimadas e não queimadas que pode comprovadamente levar a um pior desfecho deste tipo de paciente.

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 e que matou quase 500 pessoas⁴¹. 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 ressuscitação³⁰. 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 melhor resultado quando a maior parte deste volume era administrado nas primeiras 8 horas. Baxter também observou, 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 ofertada 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 a restauração completa da volemia do paciente^{18,42,43}.

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. Verificou que 12% dos adultos necessitaram mais volume e 18% deles, menor quantidade de líquido para reanimação. Ele enfatizou a importância da restauração do débito cardíaco com uso de plasma. Também foram realizados 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 Evans⁴². 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^{42,44}.

Esta recomendação foi universalmente aceita como consenso para a ressuscitação pela comunidade de cuidado ao queimado e ainda hoje, é a mais comumente empregada no mundo todo²⁷.

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. O aporte de glicose é de fundamental importância e muitas fórmulas pediátricas incorporaram a reposição de glicose e do volume de manutenção nos seus algoritmos⁴³.

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 ao 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^{38, 45}.

A hipovolemia permissiva, caracterizada por administração de líquidos em quantidade menor do que a preconizada pela Fórmula de Parkland demonstrou ser efetiva na redução da disfunção de órgãos e sistemas induzida pelo edema que ocorre durante a ressuscitação hídrica convencional³¹. O protocolo para reanimação neste estudo utilizou o valor intermediário da Fórmula de Parkland modificada, ou seja, 3ml/kg/SCQ, como proposta inicial para ressuscitação hídrica das crianças estudadas, com intuito de otimizar a oferta líquida e minimizar as complicações de oferta insuficiente ou exagerada. Este volume corresponde à quantidade menor do que o inicialmente proposto por Parkland (3,7 a 4,3ml/kg/SCQ), o que pode também ter colaborado pelos índices menores de *fluid creep* encontrados nos pacientes estudados do que os encontrados em outros estudos realizados em adultos. Este volume é também, coincidente com os estudos que propuseram a hipovolemia permissiva.

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 substancialmente atrasada⁴².

Outros estudos igualmente 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 inalatória⁴⁶. Pacientes com traumas associados e, também, usuários de álcool ou drogas⁴² foram identificados como potenciais para receber maiores

quantidades de líquido na reanimação. Mais recentemente, foi também demonstrado que pacientes com queimaduras muito extensas, frequentemente, necessitavam de volumes significativamente maiores do que o preconizado por Baxter^{47,48}. 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 original⁴⁹.

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 líquidos⁵⁰.

Logo a seguir da publicação de Ivy, em 2000⁵⁰, Dr. Basil Pruitt denomina este fenômeno de *Fluid Creep*, num Editorial do *Journal of Trauma*, para descrever o edema insidioso que ocorre devido à infusão de excessivas quantidades de solução cristalóide 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 insuficiente²⁰.

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.

Por este motivo pacientes com queimaduras elétricas, queimaduras de vias aéreas, politraumatismos, atraso no início da reanimação e outras comorbidades, fatores que reconhecidamente, aumentam a necessidade hídrica, foram excluídos deste estudo com intuito de minimizarmos as interferências em relação à necessidade maior de volume nestes grupos de pacientes especiais.

Em contrapartida, outros estudos envolvendo *fluid creep* revelam que grandes volumes de solução cristaloide são ofertados mesmo a pacientes não complicados⁴⁰. 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 que a habitual, a maneira como a Fórmula de Parkland é interpretada e prescrita, a possibilidade de mudanças na natureza das lesões queimadas, e, finalmente, 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 queimados⁵¹.

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 reanimação⁴⁰.

Observação similar feita por Chung *et al.* em queimados militares nas guerras do Oriente Médio concluiu que a ressuscitação proposta inicialmente com quantidade excessiva de fluidos resulta em necessidade progressivamente maior de volume a ser infundido na sequência da reanimação⁵².

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^{26,53}.

O controle do excesso de infusão de líquido com a inclusão do coloide na estratégia de reanimação do paciente queimado tem sido constantemente demonstrado. 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*⁴².

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 lúmen 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 sistêmica⁵⁴.

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^{23,28}.

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 comorbidades⁵⁵.

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 avaliados⁵⁶. Posteriormente, Cochran *et al.* também demonstraram que não houve aumento da mortalidade em pacientes queimados que receberam colóide comparativamente aos que não receberam⁵⁷. 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 coloide, 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 resolvidos⁴⁰.

Goodwin *et al.* demonstraram que o uso de coloide resulta em redução do total de fluidos necessários para ressuscitação⁴⁹. 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-abdominal⁵⁰.

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 colóide se a albumina sérica apresentar-se menor ou igual a 2,5 g/dl⁵³.

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 ressuscitação⁵⁸.

Klein *et al.*²⁵ demonstraram através de uma coorte retrospectiva multicêntrica Americana, por regressão multilinear, através da observação de 72 pacientes que receberam 25% a mais de fluidos no período da ressuscitação do que era preconizado para a SCQ e peso, com média de

diurese de 1,1ml/kg/h, que houve significativamente mais episódios de pneumonia, infecção de corrente sanguínea, ARDS, DMOS e óbito. Este estudo demonstrou que a infusão de grandes volumes para a ressuscitação hídrica de pacientes queimados está associada a risco aumentado para estas complicações, ou seja, a hiperhidratação impactou negativamente o desfecho dos casos estudados.

Esta coorte evidenciou, com frequência mais significativa, o fenômeno *fluid creep* em pacientes que receberam albumina mais tardiamente, após 24 horas da admissão. Também o mesmo grupo apresentou tempo de internação maior do que o grupo que recebeu albumina mais precocemente, entre 8 e 12 horas após a admissão. Observou-se um aumento significativo do risco de desenvolver processos infecciosos em pacientes que receberam albumina mais tardiamente, ou seja, no grupo controle.

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.

Em nosso estudo pudemos observar redução do número de procedimentos cirúrgicos, incluindo debridamentos e enxertos nos pacientes que receberam albumina entre 8 e 12 horas após o acidente. Todos os pacientes que receberam albumina no período mais tardio necessitaram de debridamento cirúrgico e enxertias de pele.

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*⁵⁹. 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^{27,60}.

Neste estudo utilizamos de rotina a cetamina e midazolam como estratégias para sedo-analgesia dos pacientes durante os procedimentos de balneoterapia e mesmo naqueles que necessitaram de infusão contínua para manter sedação e analgesia durante período de ventilação pulmonar mecânica. Morfina em doses isoladas também foi utilizada, porém foi evitado o uso de fentanil contínuo nos pacientes estudados, na tentativa de minimizar efeitos colaterais de vasoplegia nos pacientes estudados.

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 órgãos²⁷.

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 paciente⁴³.

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 reanimação⁵⁰.

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 instituído⁴³.

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*²³.

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 mortalidade²³.

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 edema⁴³. Hematócrito elevado entre 55% a 60% não são incomuns no período inicial pós-queimadura, mas também não podem ser utilizados para monitorar a ressuscitação hídrica²³.

Recentemente, Kelly *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).^{29,61}

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^{29,30}.

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 desejado⁵¹.

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.

Nossos protocolos de reanimação têm sido implantados e seguem em fase de adaptação. A titulação do volume de cristalóide infundido foi orientada pelo médico responsável pela Unidade, tendo em vista a medida horária da diurese e em demais variáveis clínicas, sendo estas condições de monitoramento aplicadas igualmente aos grupos estudados.

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.

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 colóide 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.

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^{16,39,40}.

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 morte⁵¹.

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 a disfunções cardíaca e pulmonar. Todas estas complicações prolongam o tempo de internamento e elevam, ainda mais, o custo do tratamento^{24,42,50}.

Os pacientes queimados estão sob alto risco para infecção e sepse. A principal causa da morte, se o paciente queimado sobreviver à fase inicial de ressuscitação é a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas secundários a sepse. Os critérios atuais para definição de sepse não se aplicam a pacientes queimados. As lesões de queimaduras propiciam a perda de sua principal barreira à invasão de microrganismos, de modo que se tornam constante e cronicamente expostos ao meio ambiente. Em resposta a esta exposição, os mediadores inflamatórios são liberados continuamente fazendo com que o perfil metabólico basal do paciente modifique profundamente. A temperatura da linha de base é mais elevada que o habitual, e taquicardia e taquipneia permanecem por meses em pacientes com queimaduras extensas. Ocorrem

mudanças significativas na contagem de leucócitos, sendo necessária a utilização de outros sinais de infecção ou sepse, tais como o aumento da necessidade de fluidos, elevação dos níveis basais de temperatura, FC e FR, trombocitopenia, hiperglicemia, intolerância ou impossibilidade de progressão de dieta enteral, alteração do estado mental, deterioração da função pulmonar e insuficiência renal. Os membros da Associação Americana de Queimaduras formaram um grupo de estudo multicêntrico para desenvolver uma padronização com o objetivo de definir a sepse em pacientes queimados. Ocorreu então em Tucson, no Arizona, em 2007, um encontro de especialistas na área que realizou uma Conferência para o Consenso de Sepse e Infecção em Queimaduras.

Os pacientes estudados foram submetidos aos critérios de diagnóstico para infecção de acordo com o CDC. Os critérios para sepse utilizados foram os do Consenso de Sepse em Queimados.

Este estudo mostrou que os pacientes que apresentaram *fluid creep* apresentaram menor tempo livre até o primeiro episódio de infecção, e mais especificamente até o 5º dia todas as crianças que desenvolveram esta complicação estavam infectadas. Além disso, crianças do gênero masculino e aquelas que se encontravam na faixa etária entre 13 e 24 meses apresentaram maior risco para infecção. Estes achados foram surpreendentes e não tem correlação com dados de literatura. Sabe-se que os meninos têm maior probabilidade de sofrer acidentes por queimaduras e que as meninas apresentam maior mortalidade em relação aos meninos¹¹, porém não há relatos referentes a diferenças quanto aos processos infecciosos e outras complicações. Tanto o tempo de internação maior de 14 dias assim como o

surgimento do fenômeno *fluid creep* apresentaram diferenças nas curvas de probabilidade livre de infecção.

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 conforme as metas de diurese propostas para o tratamento adequado dos pacientes^{28,62}.

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 reanimação⁴⁰.

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^{23,27,29,30,63}. Jenabzadeh *et al.* estudaram um protocolo guiado por enfermeiros e detectaram redução significativa no volume de fluidos durante a ressuscitação e diminuição drástica da incidência de síndrome compartimental abdominal⁶⁴.

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 tradicional⁶⁵.

Em nosso estudo, o débito urinário horário de todos os pacientes foi obtido do controle de enfermagem e contabilizado rigorosamente durante o período de ressuscitação que compreendeu 72 horas. A titulação do volume infundido não foi realizada por meio de um programa computadorizado e esteve na dependência da orientação médica de acordo com cada caso e respeitando o protocolo determinado no estudo.

O fenômeno *fluid creep* é considerado um evento relativamente novo⁵¹, porém apesar do seu amplo reconhecimento pelos inúmeros Centros de Queimados no mundo todo e dos esforços para identificar as suas causas e de promover o controle do mesmo, permanece a tendência de infusão exagerada de líquidos no período de ressuscitação e pouco se conseguiu progredir até o momento no que diz respeito à redução deste evento.

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 adjuvante⁴³.

Avanços em investigações relativas à monitoração também têm surgido. Crianças que tiveram sua reanimação monitorada por termodiluição transcariopulmonar receberam menor quantidade de líquidos, mantendo adequado DU, frequência cardíaca mais baixa, e incidência significativamente menor de falência miocárdica e renal⁴⁵. Monitoração através de pressão intratorácica tem sido realizada em estudos que pretendem reduzir a oferta de líquidos²⁵.

Parece claro que o sucesso da reanimação está relacionado à administração de menores volumes de fluidos e que 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* e suas complicações propiciando alta hospitalar mais precoce e reduzindo os custos hospitalares. Mais especificamente neste estudo evidenciamos menores taxas de complicações infecciosas e menor número de

procedimentos cirúrgicos (debridamentos e enxertos de pele) em pacientes que receberam albumina em momento mais precoce. Pode-se observar que as crianças que receberam albumina mais tardiamente, desenvolveram o fenômeno *fluid creep* com maior frequência e também evoluíram com maior número de infecções.

Mais estudos devem ser desenvolvidos para confirmar estes resultados clínicos e 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.

Futuramente será preciso considerar e adicionar a contribuição potencial do componente genômico da resposta de um indivíduo em prejuízo ao desenvolvimento de complicações e da mortalidade devido a lesões por queimadura. Compreender o papel dos fatores genéticos pode melhor elucidar as necessidades de volume de fluido e o subsequente risco de complicações. Compreender o papel da genômica no trauma térmico assim como ocorreu com a sepse⁶⁶, também poderá servir como uma ponte na descoberta de novas terapêuticas, melhor elucidar as necessidades de volume de fluido, a resposta à terapêutica e subsequente risco de complicações.

6.1. Limitações

Embora o desenho deste estudo seja uma coorte de pacientes pediátricos queimados e os dados utilizados tenham sido obtidos de um ensaio clínico prévio há, portanto a minimização de vieses. Porém podemos considerar algumas possíveis limitações. Embora as diretrizes práticas e linhas

de tratamento utilizadas para a ressuscitação tenham sido desenvolvidas para os sujeitos do estudo, há que se considerar que as preferências individuais dos cirurgiões em termos de manejo cirúrgico, no que diz respeito às indicações de debridamentos e enxertos podem variar dentro da instituição.

Além disso, este estudo foi realizado em um único centro e incluiu crianças com queimaduras moderadas, e não pode ser generalizado para pacientes pediátricos com queimaduras mais graves. Outro fator é o número de pacientes estudados que pode ser considerado pequeno, porém há extrema dificuldade na inserção de pacientes neste tipo de estudo, mais ainda se considerarmos que o estudo envolve exclusivamente crianças. Não encontramos estudos similares disponíveis na literatura, portanto consideramos que um grupo de 46 crianças queimadas recrutadas para estudo seja preliminarmente adequado.

Podemos ponderar a respeito de outros fatores limitantes. Um fator a ser considerado é a dificuldade de contabilização da perda de água insensível nestes pacientes pela impossibilidade de estimar o volume de água que é perdido pelas lesões de queimaduras e que é bastante variável e individual. Outras possíveis limitações incluem a inexistência de um protocolo mais rígido de ressuscitação, orientado por computador, e a meta de débito urinário que foi determinada 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 1 a 1,5ml/kg/h tem se mostrado adequado e seguro para a ressuscitação pediátrica²⁵. Em nosso centro, a segurança para utilização desta meta de diurese por uma equipe médica que atende uma unidade mista depende de amadurecimento progressivo que vem ocorrendo ao longo do

tempo, coincidentemente com a curva de aprendizado e de aderência aos protocolos.

7. CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

As crianças com queimaduras entre 15 e 45% de superfície corporal e que receberam albumina entre 8 e 12 horas após o acidente durante a fase de ressuscitação fluídica apresentaram significativamente menor tempo de internação.

Neste grupo foram identificados menos casos que desenvolveram o fenômeno de *fluid creep* comparativamente ao grupo que recebeu a albumina mais tardiamente. Estes pacientes também foram submetidos a menor número de procedimentos cirúrgicos: debridamentos e enxertos.

Tanto a presença do *fluid creep* e tempo de internação superior a 14 dias apresentaram diferenças nas curvas de probabilidade livre de infecção, demonstrando pior prognóstico infeccioso.

Observou-se que crianças queimadas que desenvolveram *fluid creep* tem maior risco de apresentarem infecção do que as que não evoluíram com esta complicação.

As crianças queimadas do gênero masculino e também aquelas que se encontram na faixa etária entre 13 e 24 meses apresentaram maior risco para o desenvolvimento de episódios infecciosos.

8 ANEXOS

Anexo 1 - Critérios utilizados para o diagnóstico do *fluid creep*^a

Critério Maior

Edema em áreas não queimadas (3+/4+ or 4+/4+)

Critérios Menores

Congestão Pulmonar

Cardiomegalia

Derrame Pleural

Aprofundamento das lesões queimadas

Necessidade de escarotomia/fasciotomia

Síndrome Compartimental Abdominal

^a O diagnóstico do *fluid creep* foi feito na presença do critério maior associado com, ao menos, 1 critério menor.

Anexo 2 - Critérios utilizados para o diagnóstico de Infecção – Adaptado CDC

Pneumonia

Critérios para crianças >1 ano e ≤12 anos de idade:

Imagem Radiológica:

Duas ou mais radiografias de tórax com ao menos **um** critério:

- Infiltrado novo, progressivo ou persistente;
- Consolidação;
- Cavitação;
- Pneumatocele em crianças ≤ 1 ano de idade

Nota: em pacientes **sem** pneumopatias ou cardiopatias (por exemplo: síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar intersticial ou doença pulmonar obstrutiva crônica) **uma** imagem radiológica é aceitável.

Sinais/ Sintomas/ Laboratório:

Ao menos **três** dos seguintes parâmetros:

- Hipertermia (>38°C) ou hipotermia (<36°C) sem outra causa conhecida
- Leucopenia (≤4.000/mm³) ou leucocitose (≥15.000/mm³)
- Surgimento de secreção purulenta, mudança do aspecto da secreção traqueal ou aumento da necessidade de aspiração
- Novo episódio ou piora da tosse ou dispnéia, apnéia ou taquipnéia
- Estertores, crepitações, sibilância, roncos
- Piora da troca gasosa (dessaturações/piora da relação paO₂/fiO₂, aumento da necessidade de oxigênio ou aumento de parâmetros ventilatórios)

Infecção de Queimaduras:

Mudança na aparência ou característica da ferida queimada, como o desprendimento rápido da escara, ou coloração marrom escuro, preto, ou descoloração violácea da escara,

E

Organismos identificados em hemocultura ou método de teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou tratamento.

Infecção Periférica de Corrente Sanguínea laboratorial (IPCS laboratorial):

Critério 1

Paciente com uma ou mais hemoculturas positivas coletadas preferencialmente de sangue periférico, e o patógeno identificado não esteja relacionado com infecção em outro sítio.

Critério 2

Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), tremores, oligúria, hipotensão, e esses sintomas não estão relacionados com infecção em outro sítio;

E

Duas ou mais hemoculturas (em diferentes punções com intervalo máximo de 48h) com contaminante comum de pele (ex. difteróides, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, estafilococos coagulase negativo, micrococos)

IPCS clínica :

Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), tremores, oligúria, hipotensão (não relacionados com infecção em outro sítio)

E

Todos os seguintes:

Hemocultura negativa ou não realizada

Nenhuma infecção aparente em outro sítio

Necessidade de instituição de terapia antimicrobiana para sepse

Infecção relacionada ao acesso vascular central (IAVC):

Definida como a presença de sinais locais de infecção (secreção purulenta ou hiperemia), em pacientes sem diagnóstico concomitante de IPCS. A cultura de catéter é um exame de baixa especificidade e não é necessária para diagnóstico de IAVC.

Infecção relacionada a acesso vascular periférico (IAVP):

Definida como a presença de sinais locais de infecção (secreção purulenta ou celulite), com ou sem a presença de cordão inflamatório em pacientes sem diagnóstico concomitante de IPCS. A cultura de catéter é um exame de baixa especificidade e não deve ser utilizada para diagnóstico de IAVP.

Infecção do Trato Urinário**ITU sintomática****ITU associada a sonda vesical:**

O paciente deve apresentar 1, 2 e 3 abaixo:

1. O paciente teve uma sonda vesical de demora por mais de 2 dias na data do diagnóstico (dia de colocação do dispositivo = Dia 1) e:

- ☐ estava presente no momento do diagnóstico **OU**
- ☐ foi removido no dia anterior ao diagnóstico

2. O paciente apresenta, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas:

- febre (> 38,0 ° C)
- dor suprapúbica *
- dor no ângulo costovertebral *
- urgência miccional[^]
- polaciúria [^]

- disúria ^

3. O paciente tem uma cultura de urina, com não mais do que duas espécies de organismos identificados, e uma das quais é uma bactéria $\geq 10^5$ UFC/ ml.

* Nenhuma outra causa reconhecida

^ O catéter urinário pode causar polaciúria, urgência miccional ou disúria e, portanto, estes não podem ser considerados como sintomas quando a sonda estiver presente.

ITU não associada a sonda vesical:

O paciente deve apresentar 1, 2, e 3 a seguir:

1. Um dos seguintes é verdadeiro:

☐ paciente tinha um catéter urinário, mas já havia sido removido a mais de 2 dias corridos a partir da data do diagnóstico

OU

☐ paciente não tinha um catéter urinário na data do diagnóstico nem no dia anterior a ele

2. O paciente apresenta, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas:

- febre ($> 38^{\circ} \text{C}$)
- dor suprapúbica *
- dor no ângulo costovertebral *
- polaciúria ^
- urgência miccional ^
- disúria ^

3. Cultura de urina, com no máximo duas espécies de organismos identificados, e uma delas é uma bactéria $\geq 10^5$ UFC/ ml.

* Nenhuma outra causa reconhecida

^ O catéter urinário pode causar polaciúria, urgência miccional ou disúria e, portanto, estes não podem ser considerados como sintomas quando a sonda estiver presente.

ITU assintomática

O paciente deve apresentar 1, 2, e 3 a seguir:

1. Paciente com * ou sem uma sonda vesical sem sinais ou sintomas
2. Cultura de urina, com no máximo duas espécies de organismos identificados, e uma delas é uma bactéria $\geq 10^5$ UFC/ ml.
3. Organismo identificado ** a partir de amostra de sangue com pelo menos uma bactéria correspondente a bactéria identificada na urina.

* O paciente teve uma sonda vesical por mais de 2 dias, sendo o dia da colocação do dispositivo considerado o Dia 1, e o catéter estava presente na data do diagnóstico ou no dia anterior a ele.

** Organismos identificados por cultura ou outro método de teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou de tratamento.

Observações:

1-"Flora mista" representa mais de duas espécies de organismos. Essa amostra não pode ser utilizada para satisfazer os critérios de ITU.

2-Os seguintes organismos não podem ser considerados para o diagnóstico de ITU:

- ☐ espécies de Candida ou leveduras não especificadas
- ☐ fungos dimórficos ou
- ☐ parasitas

Estes organismos podem estar presentes na amostra da urina, mas para diagnóstico de ITU uma bactéria em quantidade $\geq 10^5$ UFC/ ml deve estar presente. Além disso, estes organismos não-bacterianos se identificados em hemocultura não podem ser considerados como etiologia de ITU.

Infecção de Sítio Cirúrgico

*Feridas sujas ou contaminadas: Incluem feridas traumáticas antigas com tecido desvitalizado e aqueles que envolvem infecção clínica existente ou

vísceras perfuradas. Esta definição sugere que os organismos causadores da infecção pós-operatória estavam presentes no campo operatório antes do procedimento cirúrgico. Lesões de pele oriundas de queimaduras estão enquadradas nesta categoria.

CrITÉRIOS de Infecção de Sítio Cirúrgico

ISS Superficial Incisional:

A infecção ocorre dentro de 30 dias depois de qualquer procedimento cirúrgico (onde o dia 1 = data do procedimento)

E

envolve apenas a pele e tecido subcutâneo da incisão

E

pelo menos, um dos seguintes:

- a. drenagem purulenta da incisão superficial
- b. organismos identificados a partir de uma amostra obtida assepticamente da incisão superficial ou tecido subcutâneo por uma cultura ou teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou tratamento
- c. incisão superficial que é deliberadamente aberta por um cirurgião, médico assistente ou outra pessoa designada e testes de cultura ou microbiológicos foram realizados

E

pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas: dor ou sensibilidade; edema localizado; eritema; ou calor. Uma cultura ou teste microbiológico com um resultado negativo não satisfaz este critério.

- d. diagnóstico de uma ISC incisional superficial pelo cirurgião ou médico assistente ou outra pessoa designada.
-

Anexo 3 - Critérios de Seps (Consenso American Burn Association)

Inclui pelo menos 3 dos seguintes:

- 1- Temperatura > 39° ou < 36,5° C
- 2- Taquicardia progressiva: FC acima de 2DP para idade
- 3- Taquipnéia progressiva: FR acima de 2DP para idade
- 4- Trombocitopenia (não deve ser aplicada até 3 dias após a ressuscitação hídrica) < 2DP para idade
- 5- Hiperglicemia (na ausência de diabetes melitus prévio): a) > 200mg/dl; b) resistência a insulina caracterizada por aumento do requerimento de insulina em 25% durante 24 horas
- 6- Incapacidade de manutenção da dieta enteral por mais de 24 horas: a) distensão abdominal; b) intolerância de progressão da dieta devido a resíduo > 150ml/ hora
- 7- Diarreia incontrolável: > 400ml/dia

Adicionalmente é necessário que infecção seja documentada através de:

- 1- Cultura positiva, ou
- 2- Presença de patógeno em tecido, ou
- 3- Resposta clínica ao uso de antimicrobiano

Anexo 4 – 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 5 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP **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 6 - Ciência do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 06 de Abril de 2016, TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 207/12, intitulado: "Avaliação do uso precoce de albumina em crianças com queimadura extensa" apresentado pelo PEDIATRIA.

•Relatório Parcial

Pesquisador (a) Responsável: Werther Brunow de Carvalho

CEP-FMUSP, 06 de Abril de 2016

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 7 - 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 8 – Planilha dos Resultados Brutos Encontrados

GRUPOS	Nº Focos	VPM/VNI	VPM/CPAP	DVA	Dias DVA	Debridam.	n Debridam.	Enxerto	n Enxertos	Escarotomia	Exer/Sutura	nº de proc.	SVD	dias SVD	Catéter	Nº CVC	Dias CVC
1	1	2	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	5	1	16
2	2	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	9
3	2	2	1	9	0	0	1	3	1	2	0	0	5	1	6	1	18
4	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	3	1	4	1	11
5	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	12
6	1	0	0	0	0	0	1	3	1	2	0	0	5	1	5	1	15
7	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	8
8	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	1	9
9	2	1	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	3	1	4	1	10
10	1	1	1	6	1	3	1	2	1	1	0	0	3	1	5	1	12
11	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	6
12	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	4	1	10
13	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	1	4	1	8
14	2	1	1	9	1	3	1	1	0	0	0	0	1	1	5	1	11
15	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	3	1	7
16	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	3	1	10
17	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	7
18	2	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	5	1	9
19	1	2	0	0	0	0	1	3	1	3	0	0	6	1	4	1	12
20	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	6
21	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	9
22	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	1	12
23	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	1	9
24	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	5
25	2	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	1	10
26	2	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	2
27	2	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	3	1	11
28	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	5	1	14
29	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	3	1	10
30	2	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	12
31	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	5	1	14
32	1	2	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	11
33	1	2	1	4	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	3	1	16
34	2	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	11
35	2	1	0	0	0	0	1	3	1	2	0	0	5	1	5	1	14
36	2	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	5	1	11
37	1	5	1	5	1	3	1	3	1	2	0	0	5	1	8	1	30
38	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	3	1	8
39	1	3	1	5	0	0	1	4	1	2	0	0	6	1	8	1	21
40	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	14
41	1	3	1	4	1	6	1	4	1	2	0	0	6	1	3	1	20
42	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	1	0	4	1	4	1	11
43	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	4	1	12
44	1	2	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	4	1	12	1	27
45	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	6	1	18
46	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	3	1	8
Alb 24h =1	Nº total	Suporte	nº dias	Uso de droga	dias de uso	Debridam.	Nº Debrid.	Enxerto	Nº Enxertos	Escarotomia	Exérese/	Nº total	sonda	nºdias SVD	Catéter	Número	dias de
Alb 8-12h =2	de episódios	Ventilatório	Suporte	vasoativa	de droga	S=1	(total)	S=1	(total)	S=1	sutura	Procedim.	vesical		Central	de	permanência
	infecciosos	S=1	Ventilatório	S=1	vasoativa	N=0		N=0		N=0	S=1	(total)	S=1		S=1	Catéteres	de CVC
	(total)	N=0		N=0							N=0		N=0		N=0		

9. REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Repository NB. National burn repository [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ameriburn.org/NBR.php>
2. 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;14(5):R188.
3. Karimi H, Montevalian A, Motabar AR, Safari R, Parvas MS, Vasigh M. Epidemiology of paediatric burns in Iran. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012;25(3):115-20.
4. Koç Z, Sağlam Z. Burn epidemiology and cost of medication in paediatric burn patients. *Burns*. 2012;38(6):813-9.
5. 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.
6. Senel E, Kizilgun M, Akbiyik F, Atayurt H, Tiryaki 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.
7. Marques L de O, Santos MC, Silva GM. Resistência à Insulina em Crianças Queimadas: revisão sistemática. *Rev Bras Queimaduras*. 2013;12(4):245-52.
8. Leonardi, D F; Oliveira DS. Sequelas físicas em pacientes pediátricos que sofreram queimaduras. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(4):234-9.
9. Smolle C, Cambiaso-daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK. Recent trends in burn epidemiology worldwide : A systematic review. *Burns*. 2017;43(2):249-57.

-
10. Sociedade Brasileira de Queimaduras. Disponível em:
<http://sbqueimaduras.org.br/>
 11. American Burn Association. Available:
<http://www.ameriburn.org/NBR.php>.
 12. Lee CJ, Mahendraraj K, Houg A, Marano M, Petrone S, Lee R, Chamberlain RS. Pediatric Burns: A Single Institution Retrospective Review of Incidence, Etiology, and Outcomes in 2273 Burn Patients (1995-2013). *J Burn Care Res*. 2016;37(6):e579-e585.
 13. Verey F, Lyttle MD, Lawson Z, Greenwood R, Young A. When do children get burnt? *Burns*. 2014 Nov;40(7):1322-8.
 14. CDC for Disease Control and Prevention. Available from:
<https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html>
 15. Palmieri TL. Pediatric Burn Resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016;32(4):547-59.
 16. DATASUS [Internet]. Available from:
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
 17. Saffle JR. Fluid Creep and Over-resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016;32(4):587-98.
 18. Baxter CR, Shires T. Physiological Response to Crystalloid Resuscitation of Severe Burns. *Ann New York Acad Sci*. 1968;874-94.
 19. Jeschke MG, Herndon DN. Burns in children: standard and new treatments. *Lancet*. 2014;383(9923):1168-78.
 20. Pruitt BAJ. Protection from Excessive Resuscitation: Pushing the Pendulum Back'. *J Trauma*. 2000;49(3):567-8.

-
21. Dittrich MHM, Carvalho WB, Lavado EL. Evaluation of the “early” use of albumin in children with extensive burns: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:e280-6.
 22. Pruitt BA. Reflection: Evolution of the field over seven decades. *Surg Clin North Am*. 2014;94(4):721-40.
 23. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2819-26.
 24. 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*. 2005;58(5):1011-8.
 25. Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, Herndon DN, Arnold B, Silver G, Schoenfeld D, Tompkins RG. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245(4):622-8.
 26. Cartotto R, Zhou A. Fluid creep: the pendulum hasn’t swung back yet! *J Burn Care Res*. 2010;31(4):551-8.
 27. Endorf FW, Dries DJ. Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):69.
 28. 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;25(2):59-65.
 29. Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, Saffle J. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates “fluid creep”. *J Burn Care Res*. 2010;31(1):40-7.

-
30. 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.
 31. Arlati S, Storti E, Pradella V, Bucci L, Vitolo A, Pulici M. Decreased fluid volume to reduce organ damage: A new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Resuscitation.* 2007;72(3):371-8.
 32. Harrington DT. Complicated Burn Resuscitation. *Crit Care Clin.* 2016;32(4):577-86.
 33. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns The American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group ; 2007;776-90.
 34. Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns.* 1997;23(2):106-13.
 35. Vyles D, Sinha M, Rosenberg DI, Foster K, Tran M, Drachman D. Predictors of Serious Bacterial Infections in Pediatric Burn Patients With Fever. *J Burn Care Res.* 2014;35(4):291-5.
 36. Gastmeier P, Weigt O, Sohr D, Rüden H. Comparison of hospital-acquired infection rates in paediatric burn patients. *J Hosp Infect.* 2002;52(3):161-5.
 37. Chahed J, Hidouri S, Ksia A, Selmi W, Sahnoun L, Krichene I, Mekki M, Nouri A. Burns injury in children: Is antibiotic prophylaxis recommended? *Afr J Paediatr Surg.* 2014;11(4):323-5.
 38. Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obs.* 1944;79:352-8.

-
39. Surveillance Definitions CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [Internet]. 2016. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf
40. 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.
41. Cope O, Moore F. The distribution of body water and the fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg.* 1947;126:1010-45.
42. Saffle JIL. The phenomenon of “fluid creep” in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res.* 2007;28(3):382-95.
43. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res.* 2008;29(1):257-66.
44. Schwartz S. Supportive therapy in burn care. Consensus summary on fluid resuscitation. *J Trauma.* 1979;19:876-7.
45. 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;181(1):121-8.
46. Dai NT, Chen TM, Cheng TY, Chen SL, Chen SG, Chou GH, Wang HJ. The comparison of early fluid therapy in extensive flame burns between inhalation and noninhalation injuries. *Burns.* 1998;24(7):671-5.
47. Cancio LC, Reifenberg L, Barillo DJ, Moreau A, Chavez S, Bird P, Goodwin CW. Standard variables fail to identify patients who will not respond to fluid resuscitation following thermal injury: brief report. *Burns.* 2005;31(3):358-65.

-
48. Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland H. Fluid resuscitation in major burns. *ANZ J Surg.* 2006;76(1-2):35-8.
49. 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;2(21):91-5.
50. 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;49(3):387-91.
51. Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, Round K a, Blayney CB, Carrougner GJ, Heimbach DM, Honari S, Klein MB, Gibran NS. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns.* 2004;30(5):464-6.
52. Chung KK, Wolf SE, Cancio LC, Alvarado R, Jones J a, McCorcle J, King BT, Barillo DJ, Renz EM, Blackburne LH. Resuscitation of severely burned military casualties: fluid begets more fluid. *J Trauma.* 2009;67(2):231-7.
53. Abston S, Blakeney P, Desai M, Heggors 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
54. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007;454(3):345-59.
55. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Br Med J.* 1998;28:961-4.
56. 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;350(22):2247-56.

-
57. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns*. 2007;33(1):25-30.
58. Cartotto R, Callum J. A review of the use of human albumin in burn patients. *J Burn Care Res*. 2012;33(6):702-17.
59. Sullivan SR, Friedrich JB, Engrav LH, Round K a, Heimbach DM, Heckbert SR, Carrougner GJ, Lezotte DC, Wiechman SA, Honari S, Klein MB, Gibran NS. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *Burns*. 2004;30(6):583-90.
60. 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.
61. 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.
62. Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, Goodwin CW. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J Trauma*. 2004;56(2):413-4.
63. Fahlstrom K, Boyle C, Makic MBF. Implementation of a nurse-driven burn resuscitation protocol: a quality improvement project. *Crit Care Nurse*. 2013;33(1):25-35.
64. Jenabzadeh K, Ahrenholz D, Endorf F, Mohr W. Nurse driven resuscitation protocol in the burn unit to prevent fluid creep". Present Am Burn Assoc Annu Meet San Antonio. 2009.
65. Salinas J, Chung KK, Mann EA, Cancio LC, Kramer GC, Serio-Melvin ML, Renz EM, Wade CE, Wolf SE. Computerized decision support

-
- system improves fluid resuscitation following severe burns: an original study. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2031-8.
66. Douglas JJ, Russell JA. The role of genomics to identify biomarkers and signaling molecules during severe sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(3):343-58.