



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LAIS MAGALHÃES CARVALHO SANTOS SILVA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA DE UM CENTRO DE TRATAMENTO
DE QUEIMADOS**

Londrina
2014

LAIS MAGALHÃES CARVALHO SANTOS SILVA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA DE UM CENTRO DE TRATAMENTO
DE QUEIMADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Cintia M. C. Grion

Londrina
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Silva, Lais Magalhães Carvalho Santos .

Aspectos epidemiológicos de síndrome do desconforto respiratório agudo em unidade de terapia intensiva de um centro de tratamento de queimados / Lais Magalhães Carvalho Santos Silva. - Londrina, 2014.

77 f. : il.

Orientador: Cíntia Magalhães Carvalho Grion.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2014.

Inclui bibliografia.

1. Síndrome do desconforto respiratório - Tese. 2. Complicações e sequelas - Tese. 3. Queimaduras - Tese. 4. Tratamento intensivo - Tese. I. Grion, Cíntia Magalhães Carvalho . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

LAIS MAGALHÃES CARVALHO SANTOS SILVA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA DE UM CENTRO DE TRATAMENTO DE
QUEIMADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dra. Cíntia M. C. Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Alexandre Jose Faria Carrilho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Edson Lopes Lavado
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 03 de junho de 2014

AGRADECIMENTOS

A Deus, agradeço por me acompanhar em todas as minhas dificuldades e iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, minha fonte de amor e perdão, agradeço pelos ensinamentos, pelo exemplo de vida e pela eterna presença ao meu lado.

Ao meu esposo, agradeço pelo companheirismo e cumplicidade.

À minha família, agradeço pelo apoio incondicional.

À Profa. Dra Cíntia Magalhães Carvalho Grion, por sua orientação durante esta etapa da minha carreira acadêmica.

Às chefias Médica e de Enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, pela viabilização das informações, disponibilidade do banco de dados e por terem viabilizado a realização deste trabalho.

Ao grupo de pesquisa da UTI, pela ajuda na coleta de dados.

Aos enfermeiros, auxiliares de enfermagem, técnicos de enfermagem e demais colegas da Unidade de Terapia Intensiva do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário, pela ajuda, incentivo e gentileza prestada no decorrer deste trabalho.

Aos funcionários do Setor de Serviços de Arquivos Médicos do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, pela prontidão e agilidade no atendimento.

Aos funcionários do Setor de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, pela atenção e cortesia no atendimento.

SILVA, Lais Magalhães Carvalho Santos. **Aspectos epidemiológicos de síndrome do desconforto respiratório agudo em unidade de terapia intensiva de um centro de tratamento de queimados**. 2014. 77f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2014.

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma síndrome heterogênea de mecanismos patológicos complexos que afeta comumente pacientes criticamente enfermos e está associada a altas taxas de mortalidade e alto custo de tratamento. Queimaduras são lesões teciduais que podem ser causadas por diversos agentes e que levam a um quadro de reação inflamatória sistêmica. A SDRA pode se apresentar como uma complicação da queimadura e pode representar um fator de piora no prognóstico.

Objetivo: Avaliar perfil epidemiológico da SDRA em pacientes adultos graves internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um centro de tratamento de queimados (CTQ) em hospital universitário.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva realizado na UTI do CTQ no período de janeiro a dezembro de 2012. Os dados foram coletados com base nos registros de prontuário dos pacientes e no banco de registros de dados do CTQ. Foram coletados dados demográficos, diagnósticos, escores prognósticos, dados sobre etiologia, extensão e profundidade das queimaduras. Também foram anotados dados sobre fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA e para a morte. Os dados foram analisados nos programas MedCalc 9.3.2.0 e SPSS 21.0, e o nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: Um total de 85 registros de pacientes foram inseridos no estudo. Os pacientes tinham 41,7 (DP = 15,7) anos de idade, 71,8% eram do gênero masculino e apresentavam em média 28,3% (DP = 19,1%) da superfície corporal queimada, sendo que 35,3% tinham lesão inalatória. A maior parte dos pacientes teve queimadura por acidente com fogo, sendo o álcool o agente acelerante mais comum. Suporte ventilatório invasivo foi necessário em 51,8% dos pacientes durante a internação na UTI. SDRA foi diagnosticada em 63,6% dos pacientes em ventilação mecânica invasiva. Na análise multivariada, a presença de lesão inalatória foi o fator de risco independente identificado para a ocorrência de SDRA ($RP_{aj} = 1,233$; IC 95% 1,032 – 1,474; $P = 0,021$). A mortalidade no desfecho da UTI foi maior para os pacientes com diagnóstico de SDRA (71,4%), comparada aos pacientes sem SDRA (19,3%, $P < 0,001$). Na análise multivariada o fator de risco detectado para o desfecho morte hospitalar foi a superfície corporal queimada ($RP_{aj} = 1,005$; IC 95% = 1,001 – 1,008; $P = 0,006$). O *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) apresentou área sob a curva ROC de 0,900.

Conclusões: SDRA é uma complicação comum em pacientes queimados admitidos em unidade de terapia intensiva especializada. A presença de lesão inalatória foi fator de risco independente para SDRA. A mortalidade encontrada nos pacientes do estudo foi elevada e provavelmente multifatorial. O escore ABSI foi o indicador prognóstico com melhor desempenho.

Palavras-chave: Síndrome do desconforto respiratório agudo. Queimadura. Incidência. Mortalidade. Fatores de risco.

SILVA, Lais Magalhães Carvalho Santos **Epidemiologic study of acute respiratory distress syndrome in an intensive care unit of a burn center.** 2014. 77p. Dissertation (Master in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina. 2014.

ABSTRACT

Background: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a complex disease with heterogeneous pathological mechanisms that affects critically ill patients and is associated with high mortality and costs of treatment. Burns are tissue injuries caused by a variety of agents that induce a systemic inflammatory reaction. ARDS can be a complication of burns and worsen patient's prognosis.

Objectives: To evaluate epidemiological aspects of ARDS in adult critically ill patients admitted to intensive care unit (ICU) in a burn unit of a University Hospital.

Methods: Prospective cohort study in a specialized ICU in the burn unit of University Hospital of North Paraná State during January to December 2012. Data were collected from patient's hospital records and the burn unit database. We collected demographics, diagnostics, prognostic scores, burn etiology, extension and depth data in patients admitted to the ICU. We also registered data about risk factors to develop ARDS and to death. Data were analyzed with MedCalc 9.3.2.0 and SPSS 21.0. We considered 5% as significance level.

Results: 85 patients were studied. They were 71.8% male, 41.7 (SD = 15.7) years old with 28.3% (DP = 19.1%) total body surface area burn and 35.3% had inhalation injury. Most of the patients had burn caused by fire and alcohol was the most common accelerating agent. Invasive ventilator support was used in 51.8% patients during ICU stay. ARDS was diagnosed in 63.6% patients using invasive mechanical ventilation. Multivariate analysis showed inhalation injury ($PR_{adj} = 1.233$; CI 95% = 1.032 – 1.474; $P = 0.021$) as independent risk factor to develop ARDS. ICU mortality was higher for ARDS patients (71.4%) compared to non-ARDS patients (19.3%, $P < 0,001$). Multivariate analysis showed total burned surface area ($PR_{adj} = 1.005$; CI 95% = 1.001 – 1.008; $P = 0.006$) as independent risk factor to death. Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) resulted in an area under the ROC curve of 0.900.

Conclusions: ARDS is a common complication in burn patients admitted to a specialized ICU. Inhalation injury was a predisposing factor to develop ARDS. Mortality observed in the present study is high and probably multifactorial. ABSI score had the highest discrimination power to predict non-survivals.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome. Burns. Incidence. Mortality. Risk factors.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....50
- Figura 2-** Incidência acumulada do diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em pacientes queimados internados em Unidade de Terapia Intensiva.....51
- Figura 3 -** Análise de mortalidade pela curva Kaplan – Meier em pacientes queimados com ou sem o diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e internados em Unidade de Terapia Intensiva.....52
- Figura 4 -** Curva *Receiver Operating Characteristic* e análise da área sob a curva dos escores prognósticos em pacientes queimados internados na Unidade de Terapia Intensiva do Centro de Tratamento de Queimados.....53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios de definição de síndrome do desconforto respiratório agudo	16
Tabela 2- Causas predisponentes para síndrome do desconforto respiratório agudo	19
Tabela 3 - Características gerais dos pacientes do estudo	46
Tabela 4 - Agentes etiológicos da queimadura nos pacientes do estudo.....	47
Tabela 5 - Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para o diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em pacientes queimados internados em Unidade de Terapia Intensiva	48
Tabela 6 - Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade hospitalar em pacientes queimados com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo	49

LISTA DE SIGLAS

ABSI	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
AEECC	<i>American-European Consensus Conference</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARDSNet	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome Network</i>
CTQ	Centro de Tratamento de Queimados
EUA	Estados Unidos da América
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
IC	Intervalo de Confiança
ITQ	Intervalo Interquartil
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
OR	<i>Odds Ratio</i>
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio no Sague Arterial
PEEP	Pressão Expiratória Final Positiva
POAP	Pressão Ocluída da Artéria Pulmonar
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1.	História	14
1.2.	Epidemiologia da SDRA em unidades de terapia intensiva médico-cirúrgica	17
1.3.	Epidemiologia da SDRA em unidades de terapia intensiva especializada no paciente grande queimado	21
2.	OBJETIVOS	23
2.1.	Geral	23
2.1.	Específicos	23
3.	MÉTODOS	23
3.1.	Delineamento do estudo	23
3.2.	Local do estudo	23
3.3.	População do estudo.....	24
3.4.	Amostra do estudo	24
3.5.	Coleta de dados	24
3.6.	Aspectos éticos	26
3.7.	Análise estatística	26
4.	ARTIGO CIENTÍFICO	28
4.1.	RESUMO	28
4.2.	INTRODUÇÃO	29
4.3.	MÉTODOS	31
4.3.1.	Análise estatística	32
4.4.	RESULTADOS	33
4.5.	DISCUSSÃO	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NOS ITENS 1 e 3	55
ANEXOS	60
ANEXO 1	61
ANEXO 2	62
ANEXO 3	63
ANEXO 4	64
ANEXO 5	65
ANEXO 6	66
ANEXO 7	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 História

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi descrita pela primeira vez em 1967 (ASHBAUGH, 1967), em 12 pacientes que apresentaram hipoxemia refratária à altas taxas de fração inspirada de oxigênio (FiO₂). Esses pacientes manifestaram quadro clínico de dispneia grave, taquipneia, cianose, baixa complacência pulmonar e infiltrados difusos no exame radiológico dos pulmões e apresentavam melhora da oxigenação com a aplicação de pressão expiratória final positiva (PEEP) como estratégia de ventilação mecânica. Esse pequeno grupo de pacientes apresentou elevada mortalidade (58%) e o exame anatomopatológico dos pulmões revelou microatelectasias, congestão vascular, hemorragia, edema e formação de membranas hialinas na superfície alveolar.

No início da década de 80 surgiram publicações com dados epidemiológicos iniciais, descrevendo fatores de risco para o desenvolvimento desta síndrome, tais como sepse, aspiração gástrica, múltiplas transfusões e contusão pulmonar (FOWLER, 1983; PEPE, 1982). Nesta mesma década de 80, surge o primeiro escore de lesão pulmonar, na tentativa de padronizar a sua definição e quantificar a gravidade (MURRAY, 1988).

A primeira reunião de consenso para definição dos critérios diagnósticos da SDRA ocorreu na Espanha em 1992, e reuniu profissionais e especialistas americanos e europeus, tendo ficado conhecida como *The American-European Consensus Conference on ARDS* (AECC). A padronização da definição desta síndrome, a partir desse primeiro consenso, possibilitou melhor delineamento dos estudos clínicos e epidemiológicos. Por essa definição foram criados os termos lesão pulmonar aguda (LPA) e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Segundo esta definição, essas condições clínicas teriam como critérios diagnósticos o início agudo dos sintomas, a presença de hipoxemia refratária à oxigenioterapia, presença de infiltrados pulmonares bilaterais ao exame radiológico e ausência de evidência clínica de aumento da pressão atrial esquerda ou pressão ocluída da artéria pulmonar (POAP) ≤ 18 mmHg. A diferença entre as duas condições estaria na gravidade da hipoxemia, sendo considerado o diagnóstico de LPA para relação entre a pressão parcial de

1 oxigênio no sangue arterial (PaO₂) e FiO₂ ≤ 300 mmHg e o diagnóstico de
2 SDRA quando a PaO₂/FiO₂ fosse ≤ 200 mmHg (BERNARD, 1994).

3 A definição AECC, como ficou conhecida, foi amplamente aplicada nos
4 estudos clínicos a partir de sua publicação, permitindo o avanço do
5 conhecimento sobre essa síndrome bem como a otimização do seu tratamento.
6 Entre as várias iniciativas criadas para promover estudos clínicos sobre essa
7 síndrome e testar novos tratamentos, destaca-se a *Acute Respiratory Distress*
8 *Syndrome Network (ARDSNet)* proposta pelos institutos americanos *National*
9 *Heart, Lung, and Blood Institute* e *National Institutes of Health* em 1994. Os
10 institutos americanos são entidades independentes que tem por objetivo testar
11 agentes, dispositivos e estratégias de tratamento para melhorar o cuidado dos
12 pacientes com SDRA. A ARDSNet tem contribuído com diversas publicações
13 de grandes estudos multicêntricos que levaram à redução da mortalidade por
14 SDRA em todo o mundo, sendo o principal deles o uso da estratégia de
15 ventilação mecânica protetora (ARDSNET, 2000).

16 Mais recentemente, as definições para o diagnóstico de SDRA foram
17 revisadas e novos critérios foram publicados, sendo que a nova definição ficou
18 conhecida como definição de Berlim, por ter sido apresentada durante o
19 Congresso da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva em 2011, na cidade de
20 Berlim (RANIERI, 2012). A justificativa para a elaboração de uma nova
21 definição desta síndrome foi a necessidade de revisão periódica da definição,
22 além da falta de um critério explícito para definir evento agudo, baixa
23 confiabilidade inter-observadores na interpretação dos critérios radiológicos e
24 dificuldades em distinguir a SDRA do edema hidrostático (Tabela 1). A
25 definição de Berlim contempla algumas limitações da definição AECC incluindo
26 a consideração da presença fatores de risco, maior clareza para exclusão de
27 edema hidrostático e parâmetros ventilatórios mínimos e, portanto aumenta sua
28 validade preditiva. Esta é a definição que tem sido aplicada nos estudos
29 atualmente.

30

Tabela 1. Critérios de definição de síndrome do desconforto respiratório agudo

Variáveis	Definição AECC	Definição de Berlim
Início	Agudo	Dentro de 1 semana de um insulto conhecido ou piora dos sintomas respiratórios
Imagem radiológica	Infiltrados bilaterais observados na radiografia frontal de tórax	Opacidades bilaterais não completamente explicadas por efusões, colapso pulmonar ou nódulos
Origem do edema	POAP \leq 18mmHg se mensurada ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda	Falência respiratória não completamente explicada por falência cardíaca ou excesso de fluidos. É necessária avaliação objetiva para excluir edema hidrostático na ausência de fator de risco.
Oxigenação	<u>LPA</u> : PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300 mmHg <u>SDRA</u> : PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 mmHg	<u>SDRA leve</u> : 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300 mmHg com PEEP ou CPAP* \geq 5 cmH ₂ O <u>SDRA moderada</u> : 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 mmHg com PEEP \geq 5 cmH ₂ O <u>SDRA grave</u> : PaO ₂ /FiO ₂ \leq 100 mmHg com PEEP \geq 5 cmH ₂ O

Legenda:

AECC: *American-European Consensus Conference*

POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar

PaO₂/FiO₂: razão entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio

LPA: lesão pulmonar aguda

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo

PEEP: pressão positiva no final da expiração

CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

*pode ser aplicado de forma não invasiva na SDRA leve

1.2 Epidemiologia da SDRA em unidades de terapia intensiva médico-cirúrgica

A incidência de SDRA relatada na literatura é bastante variável, com descrições de 2 a 26% dos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) médico-cirúrgica (GARBER, 1996).

Um dos estudos de coorte mais expressivos em SDRA foi o *Acute Lung Injury Verification of Epidemiology Study*, que inseriu 6.522 pacientes de 78 unidades de terapia intensiva em 10 países na Europa e relatou incidência de LPA em 7,1% dos pacientes admitidos na UTI e em 16,1% dos pacientes sob ventilação mecânica invasiva (BRUN-BUISSON, 2004).

Esteban e colaboradores (2002) relatam diagnóstico de SDRA em 4,5% dos pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva dentro das unidades de terapia intensiva espanholas.

Nos Estados Unidos da América (EUA) o *King County Lung Injury Project* envolveu 21 hospitais em Washington, em estudo de coorte prospectiva e descreveu incidência de LPA de 78,9 casos por 100.000 habitantes por ano associada a mortalidade de 38,5%. Neste estudo os autores descrevem idade, diagnóstico de sepse grave e múltiplas transfusões sanguíneas como fatores de risco para o desenvolvimento da LPA/ SDRA (RUBENFELD, 2005).

Na América Latina, Estenssoro e colaboradores (2002) descreveram incidência de SDRA em 7,7% dos pacientes admitidos em UTI na Argentina. No Brasil, existem poucos estudos que relatam dados epidemiológicos de SDRA em unidades de terapia intensiva. Fialkow e colaboradores (2002) descrevem incidência de LPA de 3,8% em pacientes internados em UTI de hospital universitário brasileiro, segundo a definição da AECC, sendo que os fatores associados com mortalidade foram disfunção renal e hematológica. Em outro estudo brasileiro, realizado na cidade de São Paulo, os autores descrevem que 10% dos pacientes sob ventilação mecânica invasiva apresentavam o diagnóstico de SDRA (FRANCA, 2011).

Existem pouco estudos epidemiológicos com base populacional sobre a incidência de SDRA. Em estudo publicado por Villar e Slutsky (1989), prévio à primeira definição da AECC, os autores descrevem incidência de SDRA entre 1,5 a 3,5 casos por 100.000 habitantes por ano. Um dos primeiros estudos

1 epidemiológicos a aplicar a definição da AECC, realizado na Alemanha em 72
2 unidades de terapia intensiva, descreve incidência de SDRA de 3 casos por
3 100.000 habitantes por ano associada a taxa de mortalidade de 58,8%
4 (LEWANDOWSKI, 1995).

5 Estudos posteriores que incluíram as formas menos graves relatam
6 incidências de LPA de 17,9 casos por 100.000 habitantes por ano na Europa
7 (LUHR, 1999) e 18,9 casos por 100.000 habitantes por ano nos EUA
8 (STEINBERG, 2000). Os mesmos estudos descrevem incidências de SDRA de
9 13,5 casos por 100.000 habitantes por ano na Europa e 12,6 casos por
10 100.000 habitantes por ano nos EUA.

11 Na Austrália, Bersten e colaboradores (2002) descrevem maiores
12 incidências de LPA e SDRA, aplicando as definições da AECC, sendo 34 casos
13 por 100.000 habitantes por ano para o diagnóstico de LPA e 28 casos por
14 100.000 habitantes por ano de SDRA.

15 O conceito de ventilação mecânica protetora preconiza baixos volumes
16 correntes como estratégia de ventilação mecânica nos pacientes com SDRA,
17 foi publicado por um grupo de pesquisadores brasileiros (AMATO, 1998) e
18 posteriormente confirmado pela ARDSNet (2000). Após o lançamento desse
19 conceito, surgiram na literatura relatos de redução da incidência de SDRA,
20 assim como da mortalidade associada a esta condição clínica. Um estudo
21 relevante sobre esse aspecto epidemiológico foi publicado por Li e
22 colaboradores (2011), onde os autores avaliam um período de 8 anos de
23 pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva da Mayo Clinic,
24 Minesota, EUA e demonstram tendência de redução na incidência de SDRA de
25 81 para 38 casos por 100.000 habitantes por ano. As prováveis causas desse
26 fenômeno epidemiológico são atribuídas a utilização de ventilação mecânica
27 com baixos volumes correntes, redução no uso de hemoderivados, implantação
28 de protocolos assistenciais de tratamento de pneumonia, sepse, trauma, além
29 da intervenção do especialista intensivista.

30 Com relação às causas e fatores de risco para o desenvolvimento de
31 SDRA, é conhecido que a infecção pulmonar é o principal fator de risco que
32 leva ao surgimento da inflamação pulmonar que resulta em SDRA. Outros
33 fatores de risco frequentemente associados a SDRA são a sepse
34 extrapulmonar, aspiração, trauma grave, transfusão de hemoderivados, abuso

1 de drogas e pancreatite aguda (RUBENFELD, 2005). As causas
 2 predisponentes podem ser classificadas de acordo com a fisiopatologia em
 3 causas pulmonares, se resultam de lesão pulmonar direta, ou causas
 4 extrapulmonares, se estão associadas a lesões indiretas, podendo haver
 5 sobreposição de fatores em um mesmo paciente (PELOSI, 2003; CALLISTER,
 6 2002) (Tabela 2).

7
 8
 9 **Tabela 2.** Causas predisponentes para síndrome do desconforto respiratório
 10 agudo

Causas pulmonares	Causas extrapulmonares
Aspiração de conteúdo gástrico	Sepse de foco extra pulmonar
Pneumonia	Trauma não torácico
Contusão pulmonar	Pancreatite aguda
Inalação de gases tóxicos	Abuso de drogas
Quase afogamento	Lesão de reperfusão
Radiação	Circulação extracorpórea
	Coagulação intravascular disseminada
	Embolia gordurosa
	Transfusões múltiplas
	Choque

12

13

14

15 Na SDRA de causa pulmonar, a agressão primaria se dá no epitélio,
 16 com conseqüente inflamação alveolar; já na SDRA de causa extrapulmonar a
 17 injúria inicia-se pelo endotélio, por mediadores inflamatórios presentes na
 18 corrente sanguínea. Além dos fatores de risco conhecidos provavelmente
 19 existem outras variáveis implicadas no risco de desenvolver SDRA, tais como
 20 predisposição genética bem como a presença de comorbidades. Uma das
 21 comorbidades mais bem estudadas é o abuso crônico de álcool. O álcool
 22 parece aumentar a suscetibilidade à SDRA por depleção de glutathione, que é
 23 um importante antioxidante e protege o epitélio alveolar do estresse oxidativo,

1 além de participar de outros componentes da resposta inflamatória e
2 imunomoduladora (ESPER, 2006; MOSS, 2003). Pacientes etilistas que
3 desenvolvem SDRA apresentam maior mortalidade que outros pacientes
4 acometidos por esta síndrome (MOSS, 1996). Outra comorbidade que pode
5 potencializar o risco de SDRA é a obesidade (GONG, 2010).

6 Ao contrário dessas condições que potencializam a ocorrência de SDRA,
7 o diabetes *mellitus* tem sido associado à redução desse risco (MOSS, 2000).
8 Especula-se que as mesmas alterações imunológicas presentes no diabetes
9 que predis põem a infecções seriam protetoras em relação à SDRA. No
10 diabetes *mellitus*, os neutrófilos têm menor capacidade de adesão ao endotélio
11 com menor liberação de citocinas que participam na inflamação, o que reduz a
12 resposta inflamatória e apresenta papel “protetor” em relação à SDRA
13 (MARHOFFER, 1992).

14 As taxas de mortalidade associadas a SDRA descritas na literatura
15 apresentam grande variação. Os fatores mais frequentemente descritos que
16 apresentam grande impacto no prognóstico desses pacientes são a causa
17 subjacente, idade, presença de comorbidades e de disfunções orgânicas, além
18 de alguns aspectos do tratamento, como o uso de ventilação mecânica
19 protetora com baixos volumes correntes, uso de hemoderivados, balanço
20 hídrico positivo (ERICKSON, 2009). Também existe controvérsia na literatura
21 sobre a tendência de aumento temporal de sobrevivência dos pacientes com
22 SDRA.

23 Em meta-análise realizada com 72 estudos de pacientes com
24 diagnóstico de LPA e SDRA, os autores descrevem taxa de mortalidade de
25 43%, variando de 15% a 45% e tendência de redução ao longo do tempo
26 (ZAMBON e VINCENT, 2008). Por outro lado, em revisão sistemática realizada
27 com 89 estudos no período de 1984 a 2006, os autores relatam taxas de
28 mortalidade de 40 a 45% sem demonstrar redução significativa de mortalidade
29 (PHUA, 2009).

30 Mais recentemente, em estudo que analisa a mortalidade dos pacientes
31 com SDRA de acordo com a nova definição de Berlim revela que o grau de
32 hipoxemia no diagnóstico da síndrome está associado a aumento das taxas de
33 mortalidade (RANIERI, 2012).

34

1.3 Epidemiologia da SDRA em unidades de terapia intensiva especializada no paciente grande queimado

O paciente vítima de queimaduras pode apresentar quadros de insuficiência respiratória por diversas causas. Foram descritos seis mecanismos principais de disfunção respiratória em pacientes queimados (STEINVALL, 2008):

1. A SDRA é um dos mecanismos mais importantes nos quadros de insuficiência respiratória do paciente queimado, atribuída particularmente aos efeitos microvasculares da resposta inflamatória sistêmica à pele queimada no endotélio pulmonar.
2. Lesão inalatória, térmica ou química, tem sido investigada em modelos animais e tem sido demonstrado que pode levar a danos pulmonares. A incidência da lesão inalatória é relatada entre 22% a 47% dos pacientes queimados, entretanto as definições e critérios diagnósticos variam entre os diversos estudos, tornando a avaliação de sua incidência imprecisa.
3. Pneumonia associada a ventilação mecânica isolada ou associada à sepse pode ser considerada um mecanismo de disfunção respiratória em pacientes queimados. A definição mais confiável é o aumento da secreção traqueal associada a redução da relação PaO_2/FiO_2 , infiltrados na radiografia de tórax e aumento da temperatura corporal que ocorre pelo menos 48 horas após o início da ventilação mecânica.
4. Os pulmões de pacientes queimados também estão sob risco de Lesão Induzida pela Ventilação Mecânica (LIVM). É sugerido que um aumento local da resposta inflamatória nos pulmões pode ocorrer como resultado de lesão por *stress* do tecido pulmonar devido a altos volumes correntes ou altas pressões na parede alveolar.
5. A contusão pulmonar também pode ser considerado um mecanismo importante de insuficiência respiratória nos pacientes queimados, pois a queimadura pode estar associada a explosões ou outras causas de trauma fechado.

1 6. A lesão pulmonar por reperfusão também foi descrita como
2 mecanismo de disfunção respiratória, particularmente em pacientes
3 queimados com atraso no período de ressuscitação hemodinâmica.
4 Em modelos animais, a lesão de reperfusão é induzida por leucócitos
5 e mediada por radicais livres.

6 Os dados epidemiológicos sobre SDRA no paciente queimado são
7 escassos na literatura. Gajic e colaboradores (2011) realizaram coorte
8 multicêntrica com 5.992 pacientes e relatam incidência de SDRA em pacientes
9 que tiveram inalação de fumaça significativamente maior (26%) quando
10 comparada a incidência de SDRA em pacientes com pancreatite (3%).

11 Nas bases de dados consultadas para essa revisão de literatura,
12 encontramos poucos estudos delineados para avaliar aspectos epidemiológicos
13 da SDRA no paciente queimado. A primeira publicação que utilizou uma
14 definição de SDRA padronizada pela AECC, trata-se de um estudo de coorte
15 retrospectiva de 469 pacientes internados em centro especializado para
16 tratamento de queimadura, dos quais 126 necessitaram uso de ventilação
17 mecânica e aproximadamente metade destes desenvolveu SDRA, a análise
18 bivariada mostrou que a idade foi o único fator de risco associado a morte ($p =$
19 0,03). Neste estudo não houve diferença de mortalidade entre os pacientes
20 queimados que desenvolveram SDRA e os que não tiveram esse diagnóstico
21 (DANCEY, 1999).

22 Estudo epidemiológico mais recente analisa incidência e mortalidade de
23 pacientes queimados com diagnóstico de SDRA e sua associação com
24 presença de lesão inalatória. Esses autores descrevem 40% de incidência de
25 SDRA em pacientes queimados que necessitaram uso de ventilação mecânica,
26 sendo que não foi encontrada associação do diagnóstico de SDRA e presença
27 de lesão inalatória. A mortalidade apresentou tendência de ser maior (14%) nos
28 pacientes com SDRA comparada aos pacientes sem esta complicação (6%)
29 (LIFFNER, 2005).

30 Existem poucos estudos brasileiros que descrevem dados
31 epidemiológicos de paciente com SDRA em unidades de terapia intensiva. Não
32 encontramos na literatura dados brasileiros sobre os aspectos epidemiológicos
33 peculiares da SDRA em pacientes grandes queimados, justificando portanto a
34 realização deste estudo visando descrever dados de incidência, fatores de

1 risco, variáveis clínicas e fisiológicas, bem como dados de sobrevida desses
2 pacientes.

3

4

5 **2 OBJETIVOS**

6

7 **2.1 Geral**

8 Avaliar perfil epidemiológico da Síndrome do Desconforto Respiratório
9 Agudo em pacientes adultos com queimadura internados na unidade de terapia
10 intensiva de um centro de tratamento de queimados em hospital universitário.

11

12 **2.2 Específicos**

- 13 • Avaliar a incidência de SDRA em pacientes adultos internados em
14 unidade de terapia intensiva especializada no tratamento de pacientes
15 queimados.
- 16 • Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA nestes
17 pacientes.
- 18 • Analisar a sobrevida dos pacientes no desfecho da UTI e do hospital.
- 19 • Identificar os fatores de risco para morte nos pacientes com diagnóstico
20 de SDRA.

21

22

23 **3 MÉTODOS**

24

25 **3.1 Delineamento do estudo**

26 Estudo de coorte prospectiva, envolvendo os pacientes admitidos na
27 Unidade de Terapia Intensiva do Centro de Tratamento de Queimados.

28

29

30 **3.2 Local do Estudo**

31 O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Centro
32 de Tratamento de Queimados (CTQ) do Hospital Universitário Regional do
33 Norte do Paraná que é um órgão suplementar da Universidade Estadual de
34 Londrina. Este é um hospital universitário, público, terciário e de grande porte,

1 com 316 leitos. A UTI do CTQ é uma unidade especializada no tratamento do
2 paciente grande queimado, com 6 leitos equipados para o atendimento de
3 adultos e crianças vítimas de queimaduras, provenientes da cidade de Londrina
4 e região.

5

6 **3.3 População do estudo**

7 Pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva
8 especializada no tratamento do paciente queimado.

9

10 **3.4 Amostra do estudo**

11 Foi realizada amostragem não probabilística constituída por todos os
12 pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos
13 consecutivamente no local de estudo durante o período de 01 de janeiro de
14 2012 a 31 de dezembro 2012. Os critérios de exclusão foram pacientes
15 admitidos com outro diagnóstico que não queimadura, pacientes com tempo de
16 permanência na UTI por um período inferior a 24 horas, readmissões na UTI e
17 aqueles com dados incompletos no prontuário.

18

19 **3.5 Coleta de dados**

20 Os dados foram coletados com base nos registros de prontuário dos
21 pacientes. Na admissão na UTI foram coletados os seguintes dados: dados de
22 identificação (nome, número do registro, número da internação), características
23 demográficas (idade e gênero), presença de doenças crônicas, história de
24 etilismo, data e diagnóstico da admissão hospitalar, data e diagnóstico da
25 admissão na UTI, procedência. Os seguintes dados relacionados à queimadura
26 foram anotados: data da lesão, superfície corporal queimada total calculada
27 pela Tabela de Lund e Browder (LUND, 1944), presença de áreas queimadas
28 de terceiro grau, agente acelerante associado à queimadura, condição em que
29 ocorreu a queimadura (ANEXO 1).

30 Ainda nas primeiras 24 horas da admissão na UTI foram coletados
31 dados clínicos e laboratoriais necessários para o cálculo dos escores *Acute*
32 *Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) (ANEXO 2), *Sequential*
33 *Organ Failure Assessment* (SOFA) (ANEXO 3) e *Abbreviated Burn Severity*
34 *Index* (ABSI) (ANEXO 4).

1 O escore APACHE II é um escore de gravidade de doença que avalia
2 idade, alterações fisiológicas agudas e presença de doença crônica. Com o
3 valor do escore APACHE II e informações sobre o diagnóstico de admissão e o
4 estado cirúrgico, é possível estimar a probabilidade de morte do paciente.
5 Todos os dados para cálculo dos escores foram coletados como dados brutos,
6 utilizando-se os extremos de anormalidade durante as primeiras 24 horas de
7 internação na UTI. O cálculo do escore APACHE II foi efetuado segundo as
8 definições originalmente descritas para este sistema, aos dados ausentes
9 foram imputados valores normais. O sistema de pontuação é baseado numa
10 escala de 0 a 4, sendo que o aumento na pontuação está associado com
11 aumento do risco de morte hospitalar (KNAUS, 1985).

12 O escore SOFA é um escore de disfunção orgânica calculado a cada 24
13 horas durante a permanência do paciente na UTI, até alta ou óbito, com o pior
14 valor para cada variável do período. Foi considerado como 24 horas o período
15 das 07h00min da manhã até as 07h00min da manhã seguinte. Para o cálculo
16 do escore SOFA no primeiro dia foi considerado o momento da admissão até
17 às 07h00min da manhã do próximo dia, não necessariamente um intervalo de
18 24 horas. Os sistemas orgânicos considerados são: respiratório,
19 cardiovascular, renal, hematológico, hepático e neurológico. Cada um dos
20 sistemas foi pontuado numa escala de 0 a 4, de acordo com a gravidade da
21 disfunção, resultando um escore total de 0 a 24, denominado escore SOFA,
22 como originalmente descrito (VINCENT, 1996).

23 Desde a sua primeira descrição em 1982, o escore ABSI tem sido uma
24 ferramenta útil para predizer mortalidade em pacientes vítimas de queimadura.
25 É um escore de gravidade simples e reprodutível, desenvolvido
26 especificamente para pacientes queimados e que leva em consideração dados
27 demográficos (idade e gênero), profundidade da queimadura, presença de
28 lesão inalatória e área de superfície queimada (TOBIASEN, 1982).

29 Foram realizadas revisões das anotações diárias do período de
30 internação do paciente para detectar o diagnóstico de SDRA durante a
31 internação na UTI. Foi anotada a data do diagnóstico de SDRA, a partir dos
32 dados registrados no prontuário, assim como o início da ventilação mecânica e
33 a sua duração.

1 A incidência e os fatores predisponentes para o desenvolvimento de
2 SDRA foram avaliados nos pacientes sem o diagnóstico da síndrome na
3 admissão da UTI. A taxa de mortalidade e os fatores prognósticos relacionados
4 com morte foram analisados em todos os pacientes com diagnóstico de SDRA
5 do estudo.

6 Os seguintes fatores predisponentes para o desenvolvimento de SDRA e
7 para o desfecho morte foram buscados ativamente no histórico de internação
8 de todos os pacientes do estudo: diagnóstico de sepse; aspiração; pneumonia;
9 politraumatismo; pancreatite; etilismo; diabetes mellitus.

10 Todos os dados foram coletados por equipe treinada e supervisionada
11 por médico pesquisador líder do grupo de pesquisa.

12 Doença crônica foi definida segundo descrição do índice de co-
13 morbididades de Charlson (1987) (ANEXO 5). O diagnóstico de SDRA foi feito
14 pelos critérios da definição de Berlim (Tabela 1). Os diagnósticos de sepse
15 foram definidos segundo reunião de consenso (LEVY, 2003). Insuficiência renal
16 aguda foi definida como o aumento da creatinina para 1,5 vez ou mais o nível
17 basal, que se soubesse ou presumisse ter ocorrido dentro dos últimos 7 dias.
18 (KDIGO, 2012). Duração da ventilação mecânica foi definida como o tempo
19 entre o início do suporte ventilatório até a retirada da ventilação mecânica por
20 um período superior a 24 horas ou morte.

21 Os desfechos dos pacientes incluídos no estudo foram averiguados na
22 saída da UTI e do hospital.

24 **3.6 Aspectos éticos**

25 Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa
26 Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital
27 Universitário Regional Norte do Paraná conforme o Parecer Nº 050/2012 de 10
28 de julho de 2012, tendo sido dispensada a assinatura do termo de
29 consentimento livre e esclarecido (ANEXO 6).

31 **3.7 Análise estatística**

32 Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média,
33 desvio padrão ou mediana e interquartis, dependendo da distribuição dos
34 dados. O teste t de Student foi utilizado para comparação das médias das

1 variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e
2 o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney) foi aplicado para dados
3 com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. Os dados
4 categóricos são apresentados como frequência absoluta e relativa e
5 apresentados em tabelas e figuras. As variáveis categóricas foram analisadas
6 com o teste de qui-quadrado de Pearson. A incidência acumulada e tempo para
7 início da SDRA foi descrita pela curva de Kaplan-Meier. Foi realizada análise
8 univariada para analisar variáveis preditoras dos desfechos (diagnóstico de
9 SDRA nos pacientes do estudo na admissão da UTI e morte hospitalar em
10 todos os pacientes com diagnóstico de SDRA). Para análise multivariada foi
11 utilizada regressão de Poisson com ajuste robusto de variância para identificar
12 fatores associados com os desfechos, os resultados foram expressos em
13 valores de razão de prevalência (RP) e intervalo de confiança de 95%. Apenas
14 as variáveis com diferença significativa identificadas na análise univariada
15 entraram no modelo da análise multivariada. A mortalidade foi descrita como
16 frequência e pela análise da curva de sobrevivência de Kaplan - Meier. A área
17 sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curves*) foi calculada para
18 avaliar a acurácia e comparar o desempenho dos escores ABSI, APACHE II e
19 SOFA para discriminar pacientes sobreviventes e não sobreviventes. As áreas
20 sob a curva ROC dos índices foram comparadas duas a duas utilizando-se
21 uma abordagem não paramétrica, pela diferença entre as áreas e o erro
22 padrão. O nível de significância utilizado foi de 5% e as análises foram
23 realizadas utilizando-se os programas *Statistical Package for the Social*
24 *Sciences* (SPSS 21.0) e MedCalc para Windows, versão 9.3.2.0 (MedCalc
25 Software, Mariakerke, Belgium).

4 ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO A REVISTA *BURNS*

(guia para autores: ANEXO 7)

TÍTULO: Síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes com lesão por queimaduras: análise de incidência e fatores de risco

4.1 RESUMO

Objetivo: Avaliar perfil epidemiológico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em pacientes adultos graves internados nas unidades de terapia intensiva de um centro de tratamento de queimados em hospital universitário.

Delineamento: Estudo de coorte prospectiva realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) no período de janeiro a dezembro de 2012.

Métodos: Os dados foram coletados com base nos registros de prontuário dos pacientes e no banco de registros de dados do CTQ. Foram coletados dados demográficos, diagnósticos, escores prognósticos, dados sobre etiologia, extensão e profundidade das queimaduras. Também foram anotados dados sobre fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA e para a morte. Os dados foram analisados nos programas MedCalc 9.3.2.0 e SPSS 21.0, o nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: Um total de 85 pacientes foi inserido no estudo. Os pacientes tinham 41,7 (DP = 15,7) anos de idade, 71,8% eram do gênero masculino e apresentavam em média 28,3% (DP = 19,1%) da superfície corporal queimada, sendo que 35,3% tinham lesão inalatória. A maior parte dos pacientes teve queimadura por acidente com fogo, sendo o álcool o agente acelerante mais comum. Suporte ventilatório invasivo foi necessário em 51,8% dos pacientes durante a internação na UTI. SDRA foi diagnosticada em 63,6% dos pacientes em ventilação mecânica invasiva. Na análise multivariada, a presença de lesão inalatória foi o fator de risco independente identificado para a ocorrência de SDRA ($RP_{aj} = 1,233$; IC 95% 1,032 – 1,474; $P = 0,021$) A mortalidade no desfecho da UTI foi maior para os pacientes com diagnóstico de SDRA (71,4%), comparada aos pacientes sem SDRA (19,3%, $P < 0,001$). Na análise multivariada o fator de risco detectado para o desfecho morte hospitalar foi a superfície corporal queimada ($RP_{aj} = 1,005$; IC 95% = 1,001 – 1,008; $P =$

1 0,006). O *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) apresentou área sob a curva
2 ROC de 0,900.

3 Conclusões: SDRA é uma complicação comum em pacientes queimados
4 admitidos em unidade de terapia intensiva especializada. A presença de lesão
5 inalatória foi fator de risco independente para SDRA. A mortalidade encontrada
6 nos pacientes do estudo foi elevada e provavelmente multifatorial. O escore
7 ABSI foi o indicador prognóstico com melhor desempenho.

8

9 Descritores: Síndrome do desconforto respiratório agudo; Queimadura;
10 Incidência; Mortalidade; Fatores de risco.

11

12

13 **4.2 INTRODUÇÃO**

14 A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma condição
15 clínica heterogênea de mecanismos patológicos complexos que afeta pacientes
16 criticamente enfermos e está associada a altas taxas de mortalidade e alto
17 custo de tratamento [1,2]. É caracterizada por quadro de hipoxemia aguda
18 grave decorrente de lesão epitelial alveolar e endotelial dos pulmões. A lesão é
19 de natureza inflamatória que leva a edema pulmonar rico em proteínas devido
20 ao aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e quadro de
21 insuficiência respiratória aguda. A sua expressão clínica é uma insuficiência
22 respiratória hipoxêmica e infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax em
23 pacientes com fatores de risco pulmonares e/ou extrapulmonares [3].

24 Desde a primeira descrição da SDRA por Ashbaugh e colaboradores [4]
25 foi observado um grande avanço no conhecimento fisiopatológico desta
26 síndrome. Entretanto, dados epidemiológicos confiáveis sobre esta condição
27 grave somente foram possíveis após a uniformização das suas definições na
28 reunião de consenso americano – européia [5]. Esta definição foi amplamente
29 utilizada por pesquisadores e clínicos ao redor do mundo e permitiu o avanço
30 do conhecimento sobre esta síndrome.

31 Mais recentemente os critérios de definição de SDRA foram revistos e
32 atualizados e uma nova definição para esta síndrome foi proposta [6]. Pela
33 nova definição de Berlim a SDRA foi definida como um quadro agudo que
34 ocorra dentro de uma semana de um insulto conhecido ou que apresente piora

1 dos sintomas respiratórios neste período, acompanhado de opacidades
2 bilaterais ao exame radiográfico do tórax que não sejam totalmente explicadas
3 por efusões, colapso pulmonar ou nódulos. Por essa definição, o edema
4 pulmonar não pode ser totalmente explicado por falência cardíaca ou
5 sobrecarga hídrica, sendo necessária avaliação objetiva da função cardíaca
6 nos casos em que não foi identificado fator de risco para SDRA. A SDRA ficou
7 classificada, de acordo com o grau de hipoxemia, em leve (relação PaO₂/FiO₂
8 entre 201 e 300 mmHg), moderada (relação PaO₂/FiO₂ entre 101 e 200
9 mmHg) e grave (relação PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg).

10 Dentre os estudos epidemiológicos de maior destaque está o de
11 Rubenfeld e colaboradores [2], que avaliaram uma coorte prospectiva de 1.113
12 pacientes com SDRA e lesão pulmonar aguda (LPA) internados em 21
13 unidades de terapia intensiva no estado de Washington (EUA) entre abril de
14 1999 e julho de 2000. Os principais fatores de risco encontrados foram sepse
15 pulmonar (46%), sepse em outro foco (33%), broncoaspiração (11%) e
16 politrauma (7%). Observaram ainda múltiplas transfusões, pancreatite e
17 overdose de drogas como fatores de risco, em 3% cada uma [2]. Em outro
18 estudo, conduzido na Austrália, no qual foram identificados 168 pacientes com
19 LPA ou SDRA, sepse, pneumonia e broncoaspiração novamente apareceram
20 como os fatores de risco mais frequentes, em 34,5%, 28,6% e 18,0%
21 respectivamente. Os demais fatores de risco envolvidos foram contusão
22 pulmonar (10,7%), transfusões (3%), trauma (2,4%), pancreatite (1,8%),
23 overdose (0,6%) e outros fatores não discriminados (3,6%) [7].

24 Em pacientes vítimas de queimaduras, os aspectos epidemiológicos de
25 SDRA parecem ter características peculiares. Em uma coorte retrospectiva de
26 469 pacientes internados em UTI por queimadura, dos quais 126
27 desenvolveram SDRA, a análise multivariada mostrou que a idade foi o único
28 fator de risco independente ($p = 0,03$) [8].

29 Existem poucos estudos que descrevem informações sobre os aspectos
30 epidemiológicos de SDRA em pacientes queimados [8,9,10,11], sendo que
31 esses estudos foram realizados previamente às novas definições de SDRA, ou
32 até mesmo antes da recomendação do uso de estratégias de ventilação
33 mecânica protetora [12]. O conhecimento de dados epidemiológicos sobre
34 características clínicas, fatores de risco e prognósticos dos pacientes

1 queimados que desenvolvem SDRA é de grande importância no processo de
2 desenvolvimento de novas intervenções preventivas e terapêuticas para
3 melhorar desfechos clínicos.

4 O objetivo deste estudo foi avaliar perfil epidemiológico da Síndrome do
5 Desconforto Respiratório Agudo em pacientes adultos graves vítimas de
6 queimaduras e internados nas unidades de terapia intensiva do centro de
7 tratamento de queimados de um hospital universitário.

8

9

10 **4.3 METODOS**

11 Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo
12 Seres Humanos local conforme o Parecer Nº 050/2012 de 10 de julho de 2012,
13 tendo sido dispensada a assinatura do termo de consentimento livre e
14 esclarecido.

15 Foi realizado um estudo de coorte prospectiva envolvendo os pacientes
16 adultos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Centro de
17 Tratamento de Queimados (CTQ) de Hospital Universitário.

18 Foi realizada amostragem não probabilística constituída por todos os
19 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos no local de estudo
20 durante o período de 01 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2012. Os
21 critérios de exclusão foram pacientes admitidos com outros diagnósticos,
22 pacientes com tempo de permanência na UTI por um período inferior a 24
23 horas, readmissões na UTI e aqueles com dados incompletos no prontuário.

24 Os dados foram coletados com base nos registros de prontuário dos
25 pacientes e no banco de registros de dados do CTQ. Foram coletados dados
26 de identificação, características demográficas, diagnósticos e dados
27 relacionados à queimadura, datas de admissão e desfechos.

28 Nas primeiras 24 horas da admissão na UTI foram coletados dados
29 clínicos e laboratoriais necessários para o cálculo dos escores *Acute*
30 *Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) [13], *Sequential Organ*
31 *Failure Assessment* (SOFA) [14] e *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) [15].

32 Foi anotada a data do diagnóstico de SDRA registrado no prontuário,
33 data do início e duração da ventilação mecânica e a data da realização de
34 traqueotomia.

1 A incidência e os fatores predisponentes para o desenvolvimento de
2 SDRA foram avaliados nos pacientes sem o diagnóstico da síndrome na
3 admissão da UTI. Os fatores prognósticos relacionados com morte foram
4 analisados nos pacientes com diagnóstico de SDRA. Fatores predisponentes
5 coletados para o desenvolvimento de SDRA e para o desfecho morte foram:
6 diagnóstico de sepse; aspiração; pneumonia; politraumatismo; pancreatite;
7 etilismo; diabetes *mellitus*.

8 A classificação do diagnóstico da queimadura em grande, médio e
9 pequeno queimado, foi feita segundo os critérios do projeto diretrizes da
10 sociedade brasileira de cirurgia plástica [16], a superfície corporal queimada
11 total foi calculada pela Tabela de Lund e Browder [17]. Doença crônica foi
12 definida segundo descrição do índice de comorbidades de Charlson [18]. O
13 diagnóstico de SDRA foi feito pelos critérios da definição de Berlim [6]. Os
14 diagnósticos de sepse foram definidos segundo reunião de consenso [19].
15 Insuficiência renal aguda foi definida como o aumento da creatinina para 1,5
16 vez ou mais o nível basal, que se soubesse ou presumisse ter ocorrido dentro
17 dos últimos 7 dias. [20]. Duração da ventilação mecânica foi definida como o
18 tempo entre o início do suporte ventilatório até a retirada da ventilação
19 mecânica por um período superior a 24 horas ou morte.

20 Os desfechos dos pacientes incluídos no estudo foram averiguados na
21 saída da UTI e na saída do hospital.

22

23 **4.3.1 Análise estatística**

24 Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média,
25 desvio padrão ou mediana e interquartis (ITQ), dependendo da distribuição dos
26 dados. O teste t de Student foi utilizado para comparação das médias das
27 variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e
28 o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney) foi aplicado para dados
29 com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. Os dados
30 categóricos são apresentados como frequência bruta e relativa e apresentados
31 em tabelas e gráficos. A incidência acumulada e tempo para início da SDRA foi
32 descrita pela curva de Kaplan-Meier. As variáveis categóricas foram analisadas
33 com o teste de qui-quadrado. Foi realizada análise univariada para analisar
34 variáveis preditoras dos desfechos (diagnóstico de SDRA nos pacientes sem

1 esta síndrome na admissão da UTI e morte no desfecho hospitalar em todos os
2 pacientes com diagnóstico de SDRA). Para análise multivariada foi utilizada
3 regressão de Poisson com ajuste robusto de variância para identificar fatores
4 associados com os desfechos, os resultados foram expressos em valores de
5 razão de prevalência (RP) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Apenas
6 as variáveis com diferença significativa identificadas na análise univariada
7 entraram no modelo da análise multivariada. A curva de Kaplan – Meier com
8 teste log rank foi utilizada para descrever mortalidade em pacientes com e sem
9 o diagnóstico de SDRA. A área sob a curva ROC (*Receiver Operating*
10 *Characteristic Curves*) foi calculada para avaliar a acurácia e comparar o
11 desempenho dos escores ABSI, APACHE II e SOFA para discriminar pacientes
12 sobreviventes e não sobreviventes. As áreas sob a curva ROC dos índices
13 foram comparadas duas a duas utilizando-se uma abordagem não paramétrica,
14 pela diferença entre as áreas e o erro padrão. O nível de significância utilizado
15 foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando-se os programas *Statistical*
16 *Package for the Social Sciences* (SPSS 21.0) e MedCalc para Windows, versão
17 9.3.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

18
19

20 **4.4 RESULTADOS**

21 Participaram do estudo 85 pacientes que preencheram os critérios de
22 elegibilidade e foram analisados (Figura 1). Suas principais características
23 clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 3. Os pacientes do estudo
24 foram admitidos na UTI em 2 dias (1 – 4) após o acidente que provocou a
25 queimadura. Dezesete pacientes (20%) foram admitidos no centro de
26 tratamento de queimados na data do acidente e por outro lado, 68 (80%)
27 pacientes aguardaram 3 (1 – 5) dias para admissão por falta de leitos
28 disponíveis na data do acidente ou por demora na solicitação de transferência
29 pela instituição de origem. A mediana do escore APACHE II foi de 12 (9 – 20)
30 na admissão da UTI.

31 Com relação à profundidade da queimadura, foi observada queimadura
32 de terceiro grau em 70 (82,4%) pacientes e a maioria (83,8%) foi classificada
33 como grande queimado. A etiologia mais comum entre os pacientes do estudo
34 foi queimadura devido a fogo causado por acidente com álcool (tabela 4). O

1 acidente da queimadura foi classificado como doméstico em 46 (54,1%)
2 pacientes, acidente de trabalho em 11 (12,9%) casos, homicídio em 11 (12,9%)
3 casos e suicídio em 9 (10,6%) pacientes.

4 Cinquenta (58,8%) pacientes eram considerados saudáveis antes da
5 queimadura. O diagnóstico de comorbidades foi observado em 35 (41,2%)
6 pacientes, sendo etilismo em 8 (9,4%) pacientes, diabetes *mellitus* em 5
7 (5,9%), hipertensão arterial em 4 (4,7%), toxicomania em 4 (4,7%), convulsão
8 em 3 (3,5%), doença arterial coronariana, imunodeficiência adquirida,
9 depressão e doença pulmonar obstrutiva crônica em 2 (2,4%) pacientes cada
10 diagnóstico e outras comorbidades em 3 (3,5%).

11 O diagnóstico de insuficiência renal aguda foi registrado em 5 (5,9%)
12 pacientes no momento da admissão na UTI, sendo que adicionalmente outros
13 24 pacientes tiveram esse diagnóstico durante o período de internação,
14 totalizando frequência de insuficiência renal aguda em 29 (34,1%) pacientes do
15 estudo. O tratamento dialítico foi realizado em 22 (25,9%) pacientes, sendo que
16 todos foram submetidos à hemodiálise intermitente. Infecção estava presente
17 em 63 (74,1%) pacientes do estudo, sendo que na apresentação do processo
18 infeccioso o diagnóstico foi sepse grave em 24 (28,2%) pacientes e choque
19 séptico em 39 (45,9%).

20 Suporte ventilatório invasivo foi necessário em 44 (51,8%) pacientes
21 durante a internação na UTI. Nos casos que utilizaram suporte ventilatório, o
22 tempo de ventilação mecânica invasiva foi 18,5 (8,5 – 33,5) dias. A mediana da
23 superfície corporal queimada foi maior entre os pacientes que necessitaram
24 ventilação mecânica invasiva 34% (21,5% – 50%) comparada aos pacientes
25 que não necessitaram 18% (9% – 28%; $P < 0,001$). A presença de lesão
26 inalatória foi mais frequente entre os que necessitaram ventilação mecânica
27 invasiva 29 (65,9%) comparado aos que não necessitaram 1 (2,4%; $P < 0,001$).
28 Suporte ventilatório não invasivo foi aplicado em um paciente no período pós
29 extubação como parte do planejamento de desmame da ventilação mecânica
30 invasiva e em outros dois pacientes como parte da estratégia ventilatória inicial.

31 SDRA foi diagnosticada em 28 (32,9%) pacientes internados
32 correspondendo a 63,6% dos pacientes em ventilação mecânica invasiva e
33 segundo as definições de Berlim, 9 pacientes foram classificados como leve, 15
34 como moderada e 4 casos como grave. A figura 2 mostra a incidência

1 acumulada de SDRA nos pacientes internados na UTI desde a data do
2 acidente. O tempo para o início da SDRA foi de 5,5 (2,5 – 17) dias após o
3 acidente que causou a queimadura, sendo que a ventilação mecânica invasiva
4 foi o método de suporte ventilatório inicial em todos esses pacientes.

5 Traqueotomia foi realizada mais frequentemente em pacientes com
6 diagnóstico de SDRA 9/28 (32,1%) comparado a pacientes sem diagnóstico de
7 SDRA 6/57 (10,5%, $P=0,01$). Foi observado maior tempo de permanência na
8 UTI entre os pacientes com diagnóstico de SDRA 26,5 (14 – 43) dias
9 comparados aos pacientes sem SDRA 9 (6 – 20) dias ($P = 0,006$). Não foi
10 detectada diferença entre o tempo de permanência no hospital entre os
11 pacientes com e sem SDRA 27 (14 – 45,5) dias e 20 (14 – 30) dias ($P = 0,24$).

12 Fazendo a comparação dos escores prognósticos entre os grupos de
13 pacientes com e sem o diagnóstico de SDRA observamos que a média do
14 ABSI foi maior nos pacientes com SDRA (8,8 DP= 2,2) comparada aos
15 pacientes sem SDRA (6,4 DP= 2,2, $P < 0,001$), a média do APACHE II foi
16 maior nos pacientes com SDRA (21,4 DP= 9,3) comparada aos pacientes sem
17 SDRA (12,1 DP= 7,7, $P < 0,001$) e a média do SOFA foi igualmente maior nos
18 pacientes com SDRA (6,8 DP= 4,1) comparada aos pacientes sem SDRA (2,4
19 DP= 3,2, $P < 0,001$).

20 A mediana da área de superfície corporal queimada foi maior nos
21 pacientes com SDRA 32 (20 – 53,7) comparados aqueles sem SDRA 20 (10 –
22 32; $P = 0,006$). Na análise multivariada, a presença de lesão inalatória foi o
23 fator de risco independente identificado para a ocorrência de SDRA ($RP_{aj} =$
24 1,233; IC 95% 1,032 – 1,474; $P = 0,021$) (tabela 5).

25 A mortalidade no desfecho da UTI foi maior para os pacientes com
26 diagnóstico de SDRA 20/28 (71,4%), comparada aos pacientes sem SDRA
27 11/57 (19,3%, $P < 0,001$). Na figura 3 está descrita a análise de mortalidade
28 hospitalar dos pacientes com e sem o diagnóstico de SDRA.

29 Entre os pacientes com diagnóstico de SDRA, a mediana da área de
30 superfície corporal queimada foi maior nos não sobreviventes 38 (23 – 66)
31 comparados aos sobreviventes 18 (9,75 – 30; $P < 0,001$). Neste grupo de
32 pacientes com diagnóstico de SDRA, a análise multivariada detectou a
33 extensão da área de superfície corporal queimada ($RP_{aj} = 1,005$; IC 95% =

1 1,001 – 1,008; $P = 0,006$) como fator de risco para o desfecho morte hospitalar
2 (tabela 6).

3 O ABSI apresentou área sob a curva ROC de 0,900, ponto de corte de 7,
4 com 87,5% de sensibilidade e 79,2% de especificidade. O APACHE II
5 apresentou área sob a curva ROC de 0,838, ponto de corte de 15, resultando
6 em 68,7% de sensibilidade e 81,1% de especificidade e o SOFA apresentou
7 área sob a curva ROC de 0,783, ponto de corte de 3, resultando em 71,8% de
8 sensibilidade e 75,4% de especificidade (figura 4).

11 4.5 DISCUSSÃO

12 Encontramos incidência elevada de SDRA em pacientes queimados que
13 foram internados em unidade de terapia intensiva especializada,
14 particularmente naqueles em uso de ventilação mecânica invasiva. O início da
15 SDRA ocorreu tardiamente nesses pacientes, sendo que em alguns casos
16 apresentavam mais de um insulto conhecido associado à sua ocorrência. O
17 diagnóstico de SDRA apresentou alta mortalidade nesses pacientes, sendo que
18 as características clínicas da queimadura estavam associadas com aumento do
19 risco para desenvolver SDRA (lesão inalatória) e aumento de risco para morte
20 (extensão da queimadura).

21 Após uma lesão por queimadura, a SDRA pode ocorrer por lesão
22 pulmonar direta pela inalação de fumaça e gases tóxicos ou mediada pela
23 reação inflamatória associada à queimadura ou suas complicações infecciosas
24 [21]. Em pacientes com queimaduras extensas, o aumento da permeabilidade
25 capilar ocorre não somente no local da injúria, mas também em órgãos
26 distantes. O aumento da permeabilidade vascular leva ao extravasamento de
27 líquidos para o espaço intersticial [22]. Nestas circunstâncias, a formação do
28 edema pulmonar é agravada pela presença de lesão térmica decorrente da
29 inalação de fumaça [23].

30 Dados observacionais de estudos realizados em pacientes com SDRA
31 sugerem que a maioria dos pacientes desenvolve o quadro clínico em 72 horas
32 após o reconhecimento do fator de risco subjacente [24] e aproximadamente
33 90% dos pacientes são diagnosticados até uma semana após a admissão
34 hospitalar [25]. O início da SDRA em queimados parece ser mais tardio, o

1 motivo para esse retardo não está claro, porém esse é um fenômeno descrito
2 em estudos epidemiológicos anteriores [8, 9].

3 Possivelmente o mecanismo patológico envolvido na SDRA resultante
4 da lesão térmica contribua para o surgimento tardio da lesão pulmonar. A
5 formação do edema pulmonar poderia levar dias para acontecer como
6 resultado de uma reação inflamatória que ocorre após uma lesão térmica. O
7 edema está associado ao aumento do fluxo sanguíneo nos vasos brônquicos e
8 aumento da quantidade de água extra pulmonar que resultam em hipóxia e
9 aumento da fração *shunt* pulmonar [22]. Embora o mecanismo exato dessas
10 alterações não seja conhecido, vários já foram investigados. O óxido nítrico
11 está aumentado nas lesões térmicas e seus produtos tóxicos podem causar
12 dano à membrana capilar alveolar [26]. A enzima nuclear *Poly (ADP-Ribose)*
13 *Polymerase* (PARP) parece estar envolvida na regulação de processos
14 inflamatórios e a sua ativação é um mecanismo importante de inflamação
15 aguda pulmonar. Foi demonstrado que a inibição da ação desta enzima é
16 protetora em modelos animais de lesão pulmonar aguda [27].

17 Outra possível explicação para o início tardio da SDRA nesses pacientes
18 é o fato que a admissão hospitalar ocorre logo após o acidente da queimadura
19 e, por outro lado, nos pacientes com sepse, muitas vezes não é possível
20 determinar o início do processo patológico, que pode ter ocorrido vários dias
21 antes da admissão. Além disso, os pacientes queimados podem desenvolver
22 SDRA devido a complicações infecciosas ou por uso de hemocomponentes. O
23 tempo para a ocorrência dessas complicações pode criar um atraso aparente
24 no início da SDRA, se esta for atribuída à lesão térmica. Higgins et al
25 descrevem ocorrência de SDRA até 30 dias após a lesão térmica associada ao
26 uso de transfusão sanguínea [11].

27 A lesão inalatória foi o fator de risco independente associado com o risco
28 de SDRA em nossos pacientes do estudo. A lesão inalatória pode ser
29 considerada um fator predisponente para SDRA, pois leva a aumento da
30 reação inflamatória local e está associada a maior necessidade de ventilação
31 mecânica.

32 A inalação de fumaça leva a obstrução de vias aéreas pela presença de
33 materiais que ocluem o seu lúmen. Este material é composto por fibrina,
34 neutrófilos, muco e debris de células epiteliais [28]. Os alvéolos ocluídos são

1 hipoventilados, resultando em aumento da fração *shunt* pulmonar que leva a
2 alteração da relação ventilação – perfusão. Os alvéolos abertos ficam
3 hiperdistendidos durante a ventilação mecânica. A distensão da parede
4 alveolar leva a liberação de citocinas inflamatórias e lesão induzida pela
5 ventilação mecânica. Essas alterações levam a piora nas trocas gasosas e
6 hipoxemia [22].

7 Existem evidências que a lesão inalatória por fumaça leva a piora das
8 trocas gasosas em modelos animais, devido ao aumento da permeabilidade
9 capilar e transporte de fluidos pela barreira epitélio-endotelial dos alvéolos [23,
10 29]. Alpard et al demonstraram correlação entre incidência de SDRA e doses
11 crescentes de inalação de fumaça em carneiros [30]. Em estudos clínicos
12 anteriores, não foi encontrada associação entre lesão inalatória e incidência de
13 SDRA [8, 9]. O problema em encontrar essa associação pode estar na
14 dificuldade de diagnóstico da lesão inalatória em pacientes queimados. Não há
15 na literatura uma definição clara e padronizada para este diagnóstico e nem
16 todos os centros de tratamento especializados utilizam a broncoscopia para o
17 diagnóstico e classificação dessas lesões. Em nosso centro, o diagnóstico de
18 lesão inalatória é realizado com base em dados clínicos e nem todos os
19 pacientes são submetidos a broncoscopia para confirmação e classificação da
20 lesão. Masanes et al encontraram associação entre lesão inalatória e SDRA ao
21 utilizarem broncoscopia e biópsia para o diagnóstico da lesão [31].

22 A mortalidade dos pacientes do estudo com SDRA pode ser considerada
23 elevada, comparada aos resultados de estudos epidemiológicos prévios.
24 Dancey et al [8] relatam mortalidade de 41,8% em pacientes com SDRA e
25 média de superfície corporal queimada de 38,6%, enquanto Liffner et al [9]
26 descrevem mortalidade de 14% e superfície corporal queimada média de
27 38,8%. Nossos pacientes com SDRA apresentavam mediana de superfície
28 corporal queimada de 32% e mortalidade de 71,4%. Este achado pode ser
29 explicado por diversos fatores, como a demora na admissão após o acidente, a
30 presença de comorbidades e a associação da SDRA com outras complicações,
31 como infecção e insuficiência renal aguda dialítica. A restrição de leitos
32 especializados do paciente queimado na região geográfica do estudo e o fato
33 que a maioria dos pacientes atendidos no local do estudo foram transferidos de
34 outras instituições, resultou em atraso médio de dois dias para a admissão

1 hospitalar em nosso centro especializado após o acidente. Grande proporção
2 dos pacientes do estudo apresentavam comorbidades associadas à
3 queimadura, além de complicações infecciosas e insuficiência renal, que estão
4 associados com aumento de mortalidade nesses pacientes [32, 33].

5 O fator de risco associado ao aumento da mortalidade entre os
6 pacientes do estudo foi extensão da queimadura. A associação entre área de
7 superfície queimada e mortalidade é descrita em diversos estudos [34, 35, 36,
8 37, 38]. A extensão da queimadura se correlaciona com a reação inflamatória
9 sistêmica e com o aumento do tempo de permanência hospitalar, esses fatores
10 levam a aumento na incidência de complicações infecciosas e disfunção de
11 múltiplos órgãos e sistemas, culminando com aumento de mortalidade.

12 Todos os pacientes com diagnóstico de SDRA em nosso estudo fizeram
13 uso de ventilação mecânica invasiva. A análise da estratégia ventilatória
14 aplicada aos pacientes do estudo poderia nos ajudar a interpretar esses
15 resultados de elevada incidência e mortalidade dos pacientes queimados com
16 SDRA. A avaliação da ventilação mecânica traz informações significativas uma
17 vez que a lesão induzida pela ventilação mecânica pode estar implicada no
18 mecanismo patológico da SDRA. Além disso, o uso de ventilação mecânica
19 protetora está associado a redução de mortalidade nos pacientes com SDRA
20 [12].

21 A ventilação mecânica pode complicar a lesão pulmonar associada a
22 queimadura. A manutenção de troca gasosa adequada em pacientes
23 queimados geralmente requer aumento do volume minuto devido a lesão
24 alveolar, alteração da mecânica respiratória e estado de hipermetabolismo que
25 leva a aumento na produção de dióxido de carbono. O aumento do volume
26 minuto é atingido com ventilação mecânica utilizando altos volumes correntes e
27 pressões inspiratórias que podem induzir lesão pulmonar associada a
28 ventilação mecânica, piorando ainda mais a troca gasosa e agravando a lesão
29 pulmonar. Novos estudos têm demonstrado que o uso de ventilação mecânica
30 protetora, aplicando baixos volumes correntes, reduz complicações em
31 pacientes cirúrgicos com pulmões saudáveis e está associada a menor
32 mortalidade [39, 40].

33 A principal limitação deste estudo é o fato de ser um estudo de centro
34 único com número pequeno de pacientes analisados. Este tamanho pequeno

1 de amostra pode ter subestimado o efeito de fatores de risco relevantes para
2 os desfechos estudados. Além disso, os dados sobre a estratégia ventilatória
3 utilizada nos pacientes do estudo não foram analisados e esta variável pode
4 estar associada a alta incidência de SDRA encontrada, bem como influenciar
5 em seu prognóstico. A força deste estudo é o fato de ser o primeiro estudo a
6 avaliar a epidemiologia da SDRA em pacientes queimados, aplicando a
7 definição de Berlim.

8 Em conclusão, SDRA foi comum entre pacientes graves com lesão por
9 queimaduras admitidos em centro de terapia intensiva especializado,
10 particularmente naqueles que necessitaram uso de ventilação mecânica. Os
11 mecanismos patológicos envolvidos com a ocorrência de SDRA nesses
12 pacientes não estão completamente elucidados, mas provavelmente são
13 multifatoriais. A lesão inalatória foi associada a aumento do risco de
14 desenvolver SDRA em nossos pacientes. A mortalidade associada a este
15 diagnóstico foi elevada, sendo que a extensão da queimadura foi determinante
16 de pior prognóstico. Estudos adicionais são necessários para avaliar o papel da
17 ventilação mecânica protetora na prevenção da SDRA e redução de
18 mortalidade nesses pacientes.

1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 2
- 3 [1] Ware LB, Matthay MM. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl*
4 *J Med* 2000; 342(18):1134-49.
- 5 [2] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and Outcomes of
6 Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1685-93.
- 7 [3] Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and
8 extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur*
9 *Respir J Suppl.* 2003, 42: 48s-56.
- 10 [4] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in
11 adults. *Lancet* 1967;ii:319–23.
- 12 [5] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European
13 Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant
14 outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*
15 1994;149:818–24.
- 16 [6] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E,
17 Fan E, Camporota L, Slutsky AS, ADRS definition task force. Acute
18 respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;
19 307:2526-33.
- 20 [7] Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and Mortality of Acute
21 Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three
22 Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4):443-8.
- 23 [8] Dancey DR, Hayes J, Gomez M, et al. ARDS in patients with thermal
24 injury. *Intensive Care Med.* 1999; 25:1231-6.
- 25 [9] Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score
26 does not contribute to the development of acute respiratory distress
27 syndrome in burn victims. *Burns.* 2005; 31(3):263-8.
- 28 [10] Steinvall I1, Bak Z, Sjoberg F. Acute respiratory distress syndrome
29 is as important as inhalation injury for the development of respiratory
30 dysfunction in major burns. *Burns.* 2008; 34(4):441-51.
- 31 [11] Higgins S, Fowler R, Callum J, Cartotto R. Transfusion-related
32 acute lung injury in patients with burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28(1):56-
33 64.

- 1 [12] ARDSNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with
2 traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory
3 distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.
4 N Engl J Med. 2000; 234:1301-8.
- 5 [13] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II:
6 a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):
7 818-29.
- 8 [14] Vincent J, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related
9 Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.
10 Intensive Care Med 1996; 22:707-10.
- 11 [15] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity
12 index. Ann Emerg Med 1982;11:260–2.
- 13 [16] Piccolo NS, Serra MCVF, Leonardi DF, Lima Jr EM, Novaes FN,
14 Correa MD, Cunha LR, Amaral CER, Prestes MA, Cunha SR PM.
15 Projeto Diretrizes Queimaduras: Diagnóstico e Tratamento Inicial Projeto
16 Diretrizes. Proj diretrizes. 2008;1–14.
- 17 [17] Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. Surg
18 Gym Obs. 1944;79:352–8.
- 19 [18] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method
20 of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development
21 and validation. J Chronic Dis 1987; 40:373-83.
- 22 [19] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D,
23 Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G;
24 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS
25 International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003
26 Apr;31:1250-6.
- 27 [20] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute
28 Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute
29 Kidney Injury. Kidney Int. 2012;2(Suppl 1):1-138.
- 30 [21] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the
31 pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol. 2004
32 Feb;202(2):145-56.

- 1 [22] Enkhbaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in
2 combined burn and smoke inhalation injury. *Clin Sci (Lond)*. 2004
3 Aug;107(2):137-43.
- 4 [23] Soejima K, Schmalstieg FC, Sakurai H, Traber LD, Traber DL.
5 Pathophysiological analysis of combined burn and smoke inhalation
6 injuries in sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001
7 Jun;280(6):L1233-41.
- 8 [24] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P,
9 Anderson H 3rd, Hoth JJ, Mikkelsen ME, Gentile NT, Gong MN, Talmor
10 D, Bajwa E, Watkins TR, Festic E, Yilmaz M, Iscimen R, Kaufman DA,
11 Esper AM, Sadikot R, Douglas I, Sevransky J, Malinchoc M; U.S. Critical
12 Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study
13 Investigators (USCIITG-LIPS). Early identification of patients at risk of
14 acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a
15 multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb
16 15;183(4):462-70.
- 17 [25] Shari G, Kojicic M, Li G, Cartin-Ceba R, Alvarez CT, Kashyap R,
18 Dong Y, Poulouse JT, Herasevich V, Garza JA, Gajic O. Timing of the
19 onset of acute respiratory distress syndrome: a population-based study.
20 *Respir Care*. 2011 May;56(5):576-82.
- 21 [26] Soejima K, Traber LD, Schmalstieg FC, Hawkins H, Jodoin JM,
22 Szabo C, Szabo E, Virag L, Salzman A, Traber DL. Role of nitric oxide in
23 vascular permeability after combined burns and smoke inhalation injury.
24 *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):745-52.
- 25 [27] Murakami K, Enkhbaatar P, Shimoda K, Cox RA, Burke AS,
26 Hawkins HK, Traber LD, Schmalstieg FC, Salzman AL, Mabley JG,
27 Komjáti K, Pacher P, Zsengellér Z, Szabó C, Traber DL. Inhibition of poly
28 (ADP-ribose) polymerase attenuates acute lung injury in an ovine model
29 of sepsis. *Shock*. 2004 Feb;21(2):126-33.
- 30 [28] Cox RA, Burke AS, Soejima K, Murakami K, Katahira J, Traber
31 LD, Herndon DN, Schmalstieg FC, Traber DL, Hawkins HK. Airway
32 obstruction in sheep with burn and smoke inhalation injuries. *Am J
33 Respir Cell Mol Biol*. 2003 Sep;29(3 Pt 1):295-302.

- 1 [29] Herndon DN, Traber DL, Niehaus GD, Linares HA, Traber LD. The
2 pathophysiology of smoke inhalation injury in a sheep model. *J Trauma*.
3 1984 Dec;24(12):1044-51.
- 4 [30] Alpard SK, Zwischenberger JB, Tao W, Deyo DJ, Traber DL,
5 Bidani A. New clinically relevant sheep model of severe respiratory
6 failure secondary to combined smoke inhalation/cutaneous flame burn
7 injury. *Crit Care Med*. 2000 May;28(5):1469-76.
- 8 [31] Masanès MJ, Legendre C, Lioret N, Saizy R, Lebeau B. Using
9 bronchoscopy and biopsy to diagnose early inhalation injury.
10 Macroscopic and histologic findings. *Chest*. 1995 May;107(5):1365-9.
- 11 [32] Mustonen KM, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn
12 patients (ARF in burn patients). *J Burn Care Res*. 2008 Jan-
13 Feb;29(1):227-37.
- 14 [33] Fagan SP, Bilodeau ML, Goverman J. *Burn Intensive Care*. *Surg*
15 *Clin North Am*. 2014 Aug;94(4):765-779.
- 16 [34] Gupta AK, Uppal S, Garg R, Gupta A, Pal R. A clinico-
17 epidemiologic study of 892 patients with burn injuries at a tertiary care
18 hospital in Punjab, India. *J Emerg Trauma Shock*. 2011 Jan;4(1):7-11.
- 19 [35] Kumar N, Kanchan T, Unnikrishnan B, Rekha T, Mithra P,
20 Venugopal A, Sundar S, Raha S. Clinico-epidemiological profile of burn
21 patients admitted in a tertiary care hospital in coastal South India. *J Burn*
22 *Care Res*. 2012 Sep-Oct;33(5):660-7.
- 23 [36] Khaliq MF, Noorani MM, Siddiqui UA, Al Ibran E, Rao MH. Factors
24 associated with duration of hospitalization and outcome in burns patients:
25 a cross sectional study from Government Tertiary Care Hospital in
26 Karachi, Pakistan. *Burns*. 2013 Feb;39(1):150-4.
- 27 [37] Haik J1, Liran A, Tessone A, Givon A, Orenstein A, Peleg K;
28 Israeli Trauma Group. Burns in Israel: demographic, etiologic and clinical
29 trends, 1997-2003. *Isr Med Assoc J*. 2007 Sep;9(9):659-62.
- 30 [38] Colohan SM. Predicting prognosis in thermal burns with
31 associated inhalational injury: a systematic review of prognostic factors in
32 adult burn victims. *J Burn Care Res*. 2010 Jul-Aug;31(4):529-39.
- 33 [39] Tao T, Bo L, Chen F, Xie Q, Zou Y, Hu B, Li J, Deng X. Effect of
34 protective ventilation on postoperative pulmonary complications in

- 1 patients undergoing general anaesthesia: a meta-analysis of randomised
2 controlled trials. *BMJ Open*. 2014 Jun 24;4(6):e005208.
- 3 [40] Futier E, Jaber S. Lung-protective ventilation in abdominal
4 surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug;20(4):426-30.

Tabela 3: Características gerais dos pacientes do estudo

Característica	Pacientes (n = 85)
Geral	
Idade (anos)	41,78 (DP=15,72)*
Gênero (masculino)	61 (71,8%)
ABSI	7,24 (DP=2,53)*
APACHE II	15,23 (DP=9,32)*
SOFA admissão	3,90 (DP=4,09)*
Queimadura	
SCQ (%)	24 (14 – 36)†
Lesão inalatória	30 (35,3%)
Comorbidade	
Ausente	50 (58,8%)
Presente	35 (41,2%)
Suporte ventilatório	
Oxigenioterapia	41 (48,2%)
VM não invasiva	3 (3,5%)
VM invasiva	44 (51,8%)
Desfechos	
Tempo internação UTI (dias)	13 (6 – 26)†
Tempo internação hospital (dias)	22 (14 – 33)†
Mortalidade UTI	31 (36,5%)
Mortalidade hospital	32 (37,6%)

Legenda: ABSI = Abbreviated Burn Severity Index; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; SCQ = superfície corporal queimada; * = média ± desvio padrão; † = mediana (interquartis).

Tabela 4: Agentes etiológicos da queimadura nos pacientes do estudo

Agente	Pacientes (n=85)
Fogo	
Álcool líquido	45 (52,9%)
Incêndio de causa desconhecida	9 (10,6%)
Gasolina	6 (7,0%)
Gás	3 (3,5%)
Querosene	1 (1,2%)
Tinner	1 (1,2%)
Pólvora	1 (1,2%)
Escaldo	
Alimentos aquecidos	6 (7,0%)
Água quente	3 (3,5%)
Elétrica	
Corrente elétrica	5 (5,9%)
Arco voltaico	5 (5,9%)

Tabela 5: Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para o diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em pacientes queimados internados em Unidade de Terapia Intensiva

Variáveis	Univariada			Multivariada*		
	RR	IC 95%	P	RP _{aj}	IC 95%	P
Gênero feminino	2,04	1,05 – 3,94	0,044	1,138	0,982 – 1,320	0,086
SCQ				1,001	0,997 – 1,006	0,495
Lesão inalatória	3,52	1,95 – 6,34	<0,001	1,233	1,032 – 1,474	0,021
Insuficiência Renal Aguda	2,88	1,61 – 5,17	0,001	1,103	0,918 – 1,325	0,295
Queimadura 3 grau	1,20	0,99 – 1,43	0,128			
Diabetes <i>mellitus</i>	0,68	0,07 – 6,23	1			
Etilismo	1,36	0,42 – 4,42	0,723			
Tabagismo	0,51	0,11 – 2,24	0,486			
Sepse	1,34	1,07 – 1,68	0,034	1,01	0,876 – 1,165	0,892
Pneumonia	2,47	1,44 – 4,26	0,002	1,137	0,972 – 1,331	0,108

Legenda: RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; RP_{aj} = razão de prevalência com ajuste; SCQ = superfície corporal queimada

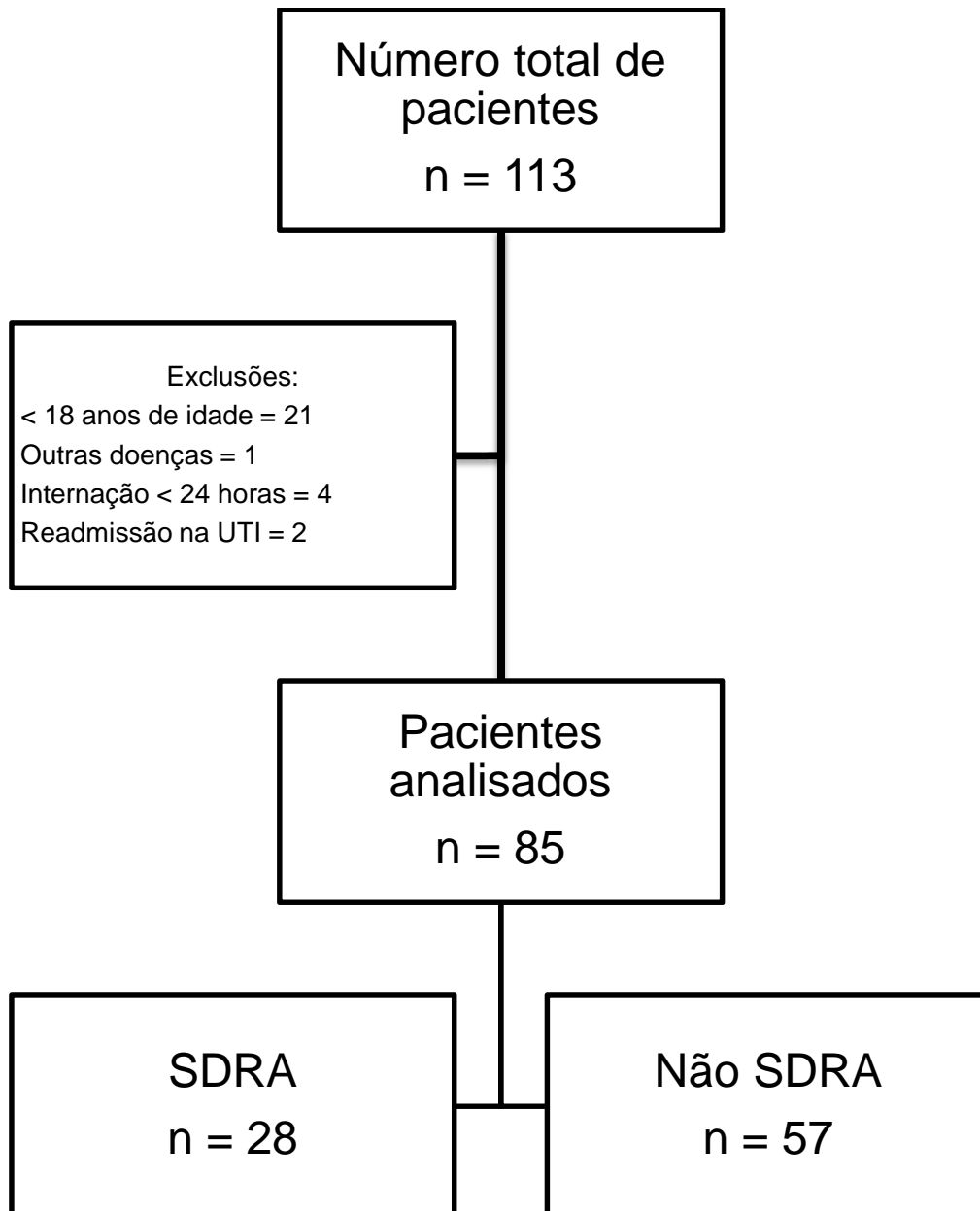
*Análise de regressão de Poisson com ajuste robusto de variância

Tabela 6: Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade hospitalar em pacientes queimados com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Variáveis	Univariada			Multivariada*		
	RR	IC 95%	valor <i>P</i>	RP _{aj}	IC 95%	valor <i>P</i>
Sexo feminino	3,67	0,57 – 23,55	0,184			
Idade						
SCQ				1,005	1,001 – 1,008	0,006
Lesão inalatória	1,17	0,31 – 4,36	1			
Queimadura 3º grau	3	0,22 – 41,89	0,444			
Diabetes <i>mellitus</i>	1,05	0,95 – 1,16	1			
Etilismo	1	0,71 – 1,42	1			
Tabagismo	1,11	0,96 – 1,27	1			
Sepse	2	0,11 – 35,24	0,551			
Insuficiência renal aguda	2,5	0,99 – 5,69	0,076			

Legenda: RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; RP_{aj} = razão de prevalência com ajuste; SCQ = superfície corporal queimada

* Análise de regressão de Poisson com ajuste robusto de variância



Legenda: SDRA = Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Figura 1: Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

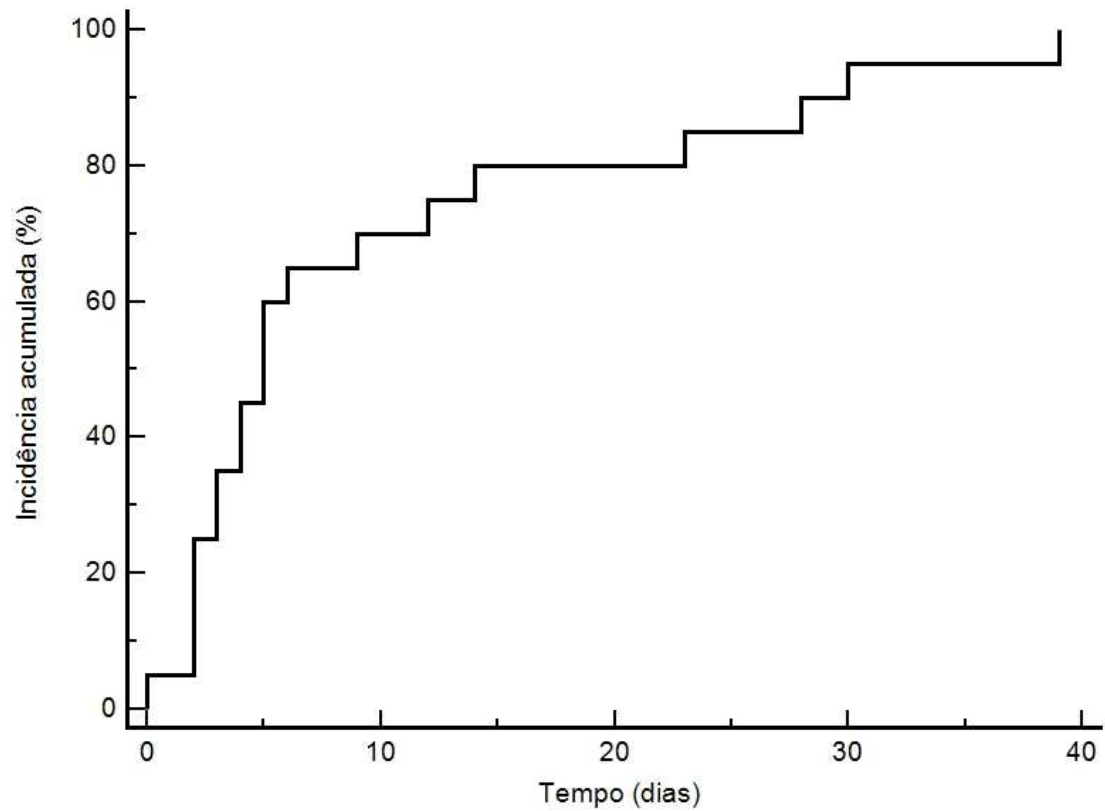
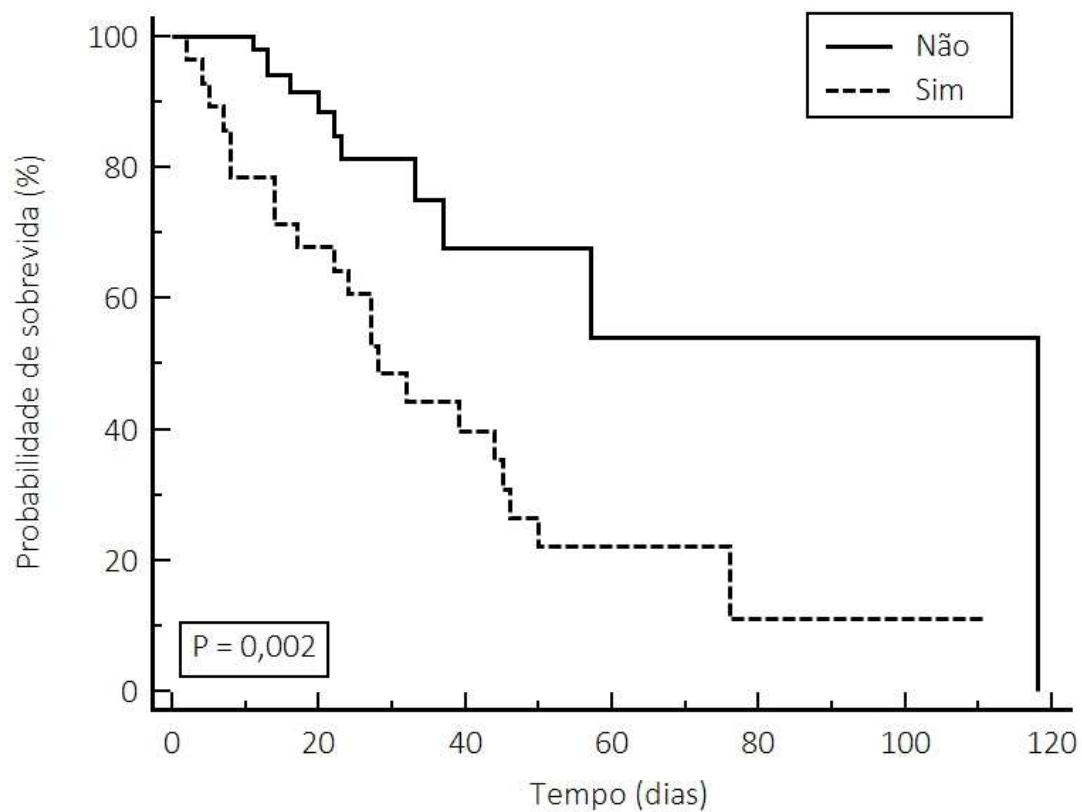
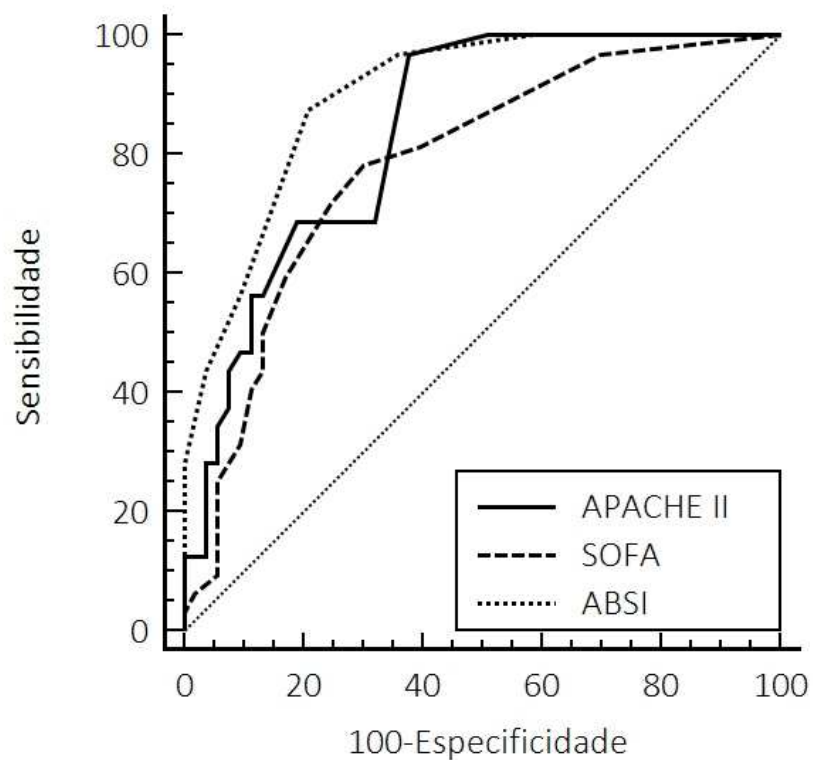


Figura 2: Incidência acumulada do diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em pacientes queimados internados em Unidade de Terapia Intensiva



Legenda: Sim = pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Não = pacientes sem Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Figura 3: Análise de mortalidade pela curva Kaplan – Meier em pacientes queimados com ou sem o diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo internados em Unidade de Terapia Intensiva



Legenda: ABSI = Abbreviated Burn Severity Index; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.
 Comparação não paramétrica das áreas sob as curvas ROC: ABSI e APACHE II ($p = 0,18$); ABSI e SOFA ($p = 0,01$); APACHE II e SOFA ($p = 0,10$).

Figura 4: Curva *Receiver Operating Characteristic* e análise da área sob a curva dos escores prognósticos em pacientes queimados internados na Unidade de Terapia Intensiva do Centro de Tratamento de Queimados

1 **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2

3 SDRA é uma complicação comum em pacientes queimados admitidos
4 em unidade de terapia intensiva especializada, tendo sido observada em mais
5 da metade dos pacientes do estudo sob ventilação mecânica invasiva. O fator
6 de risco para o desenvolvimento de SDRA identificado em nossos pacientes foi
7 a presença de lesão inalatória. A mortalidade encontrada nos pacientes do
8 estudo é considerada elevada e provavelmente multifatorial. O fator de risco
9 independente associado com aumento de mortalidade foi a extensão da
10 queimadura. O escore ABSI foi o indicador prognóstico com melhor
11 desempenho.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS NOS ITENS 1 E 3

- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:347-354.
- ARDSNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; 234:1301-1308.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2:319-323.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Konrad F, Hudson L, Lamy M, Legall JM, Morris A, Spragg R. Report of the American – European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: definitions, mechanics, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149:818-824.
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:443-448.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004; 30:51-61.
- Callister ME, Evans TW. Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8:21-25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.

- 1 Dancey DR, Hayes J, Gomez M, et al. ARDS in patients with thermal injury.
2 Intensive Care Med. 1999; 25:1231-6.
- 3 Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD, NIH NHLBI ARDS
4 Network. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. Crit Care
5 Med. 2009; 37:1574-1579.
- 6 Esper A, Burnham EL, Moss M. The effect of alcohol abuse on ARDS and
7 multiple organ dysfunction. Minerva Anestesiol 2006; 72(6):375-81.
- 8 Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S,
9 Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ et al.
10 Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation:
11 a 28-day international study. JAMA. 2002; 387:345-355.
- 12 Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, Pozo M,
13 Gómez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J. Incidence, clinical course and
14 outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care
15 Med. 2002; 30:2450-2456.
- 16 Fialkow L, Vieira SR, Fernandes AK, Silva DR, Bozzatti MC. ACute lung injury
17 and acute respiratory distress syndrome at the intensive care unit of a general
18 university hospital in Brazil. An epidemiological study using the American-
19 European consensus criteria. Intensive Care Med. 2002; 1644-1648.
- 20 Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL,
21 Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: risk with common
22 predispositions. Ann Intern Med. 1983; 98:593-597.
- 23 Franca SA, Toufen CJr, Hovnanian AL, Albuquerque AL, Borges ER, Pizzo VR,
24 Carvalho CR. The epidemiology of acute respiratory failure in hospitalized
25 patients: a Brazilian prospective cohort study. J Crit Care. 2011; 26:330.e1-8.
- 26 Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, Anderson H 3rd,
27 Hoth JJ, Mikkelsen ME, Gentile NT, Gong MN, Talmor D, Bajwa E, Watkins TR,
28 Festic E, Yilmaz M, Iscimen R, Kaufman DA, Esper AM, Sadikot R, Douglas I,
29 Sevransky J, Malinchoc M. Early identification of patients at risk of acute lung
30 injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study.
31 Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183:462-470.

- 1 Garber BG, Hebert PC, Yelle JD, Hodder RV, MCGowan J. Adult respiratory
2 distress syndrome: a systematic review of incidence and risk factors. *Crit Care*
3 *Med.* 1996; 24:687-695.
- 4 Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is
5 associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*
6 2010; 65(1):44-50.
- 7 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work
8 Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.*
9 2012;2(Suppl 1):1-138.
- 10 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of
11 disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- 12 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal
13 SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001
14 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit*
15 *Care Med.* 2003 Apr;31:1250-1256.
- 16 Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preib H, Kuhlen R, Artigas A, Falke
17 KJ. Incidence severity and mortality of acute respiratory failure in Berlin,
18 Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:1121-1125.
- 19 Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr
20 RD, Gajic O. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a
21 population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care*
22 *Med.* 2011; 183:59-66.
- 23 Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does
24 not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn
25 victims. *Burns.* 2005 May;31(3):263-8.
- 26 Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG,
27 Bonde J. Incidence and mortality after respiratory failure and acute respiratory
28 distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. The ARF study group. *Am*
29 *J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1849-1861.
- 30 Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gym Obs.*
31 1944;79:352-8.

- 1 Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear
2 leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992;
3 15(2):256–260.
- 4 Moss A, Bucher B, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in
5 the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996;
6 275(1):50-4.
- 7 Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress
8 syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl.
9 4):s207-12.
- 10 Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. Diabetic patients have a decreased
11 incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;
12 28(7)2187-2192.
- 13 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult
14 respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:720-723.
- 15 Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas
16 CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory
17 distress syndrome are different. *Eur Respir J.* 2003; 42:48s-56s.
- 18 Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of
19 the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg.* 1982; 144:124-130.
- 20 Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical
21 features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest.*
22 1971; 60:233-239.
- 23 Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC,
24 Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallet D, Tomlinson G, Stewart TE,
25 Ferguson ND. Has mortality from acute respiratory distress syndrome
26 decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;
27 179:220-227.
- 28 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E,
29 Camporota L, Slutsky AS, ADRS definition task force. Acute respiratory distress
30 syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307:2526-2533.

- 1 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ,
2 Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;
3 353:1685-1693.
- 4 Steinberg KP, Hudson LD. Acute lung injury and acute respiratory distress
5 syndrome. The clinical syndrome. *Clin Chest Med*. 2000; 21:401-417.
- 6 Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann*
7 *Emerg Med* 1982;11:260–262.
- 8 Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome.
9 *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140:814-816.
- 10 Vincent J, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure
11 Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*
12 1996; 22:707-710.
- 13 Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ ARDS
14 have decreased over time. *Chest*. 2008; 133:1120-1127.

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de acompanhamento procedimentos cirúrgicos e dados queimadura

COLETA DE DADOS CTQ HU-UJEL		Data da queimadura: __/__/__ Hora: _____ Tempo entre acidente x internação: _____ Horas Etiologia: <input type="checkbox"/> Térmica <input type="checkbox"/> Química <input type="checkbox"/> Elétrica <input type="checkbox"/> Radiação <input type="checkbox"/> Escaldo <input type="checkbox"/> Outras _____						
etiqueta		Agente: <input type="checkbox"/> Álcool <input type="checkbox"/> Gasolina <input type="checkbox"/> Líquidos quentes <input type="checkbox"/> vapor <input type="checkbox"/> Gás <input type="checkbox"/> óleo <input type="checkbox"/> Alta tensão <input type="checkbox"/> arco voltaico <input type="checkbox"/> Soda <input type="checkbox"/> Incêndio <input type="checkbox"/> ácido <input type="checkbox"/> outros _____ Superfície Corporal Total: _____% _____% 1º Grau _____% 2º Grau _____% 3º Grau						
		Local: <input type="checkbox"/> Face <input type="checkbox"/> Pescoço <input type="checkbox"/> Tronco Anterior <input type="checkbox"/> Tronco Posterior <input type="checkbox"/> Abdome <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII <input type="checkbox"/> Genitália/Períneo <input type="checkbox"/> Pé <input type="checkbox"/> Mão						
		Lesão Inalatória: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não						
		Motivo: <input type="checkbox"/> Acidente doméstico <input type="checkbox"/> Acidente trabalho <input type="checkbox"/> Suicídio <input type="checkbox"/> Homicídio						
DATA								
Procedimento CC Cur./Desb./Enx.								
Curativo Leito (L)/PA								
Tipo de anestesia Analg./Inal./EV								
* Tipo Curativo								
Transfusão Sim (S) Não (N)								
Procedimento CC Cur./Desb./Enx.								
Curativo Leito/PA								
Tipo de anestesia An./Inal./EV								
Tipo Curativo								
Transfusão Sim (S) Não (N)								

*Tipos de Curativo: SP=Sulfadiazina de Prata; SC=Sulfadiazina + Cério; R=Rayon; A=Acticoat (Prata nanocristalina); AQ=Aquacel (Hidrofibra com prata); HC=Hidrocolóide; P=Papaína; HSS=Heparina Sódica Spray; HG=Hidrogel (Purilon); ACa=Alginato de Cálcio, Ga= gase não aderente.

ANEXO 2

PROTOCOLO APACHE IICTI adulto
HU-UEL

NOME: _____
RGPront: _____ RgAtend. _____
DATA NASCIMENTO: _____

Data internação na UTI ___/___/___ Hora: _____ Setor de Origem: _____ Clínica: _____
 Destino UTI: Data ALTA ___/___/___ Data OBITO ___/___/___ Data TRANSF (P/ outro hospital) ___/___/___ Hora: _____
 Tempo Internação UTI > 24 horas < 24 horas Destino HU ALTA ÓBITO TRANSF

DIAG I _____
 DIAG II _____ DIAG III _____
 DIAG IV _____ DIAG V _____
 DIAG VI _____ DIAG VII _____
 DIAG VIII _____ DIAG IX _____

DIAG DE APACHEII _____

PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO SIM NÃO CIRURGIA DE URGÊNCIA SIM NÃO

DOENÇA CRÔNICA? SIM NÃO

QUAL? HEPÁTICO CARDIOVASCULAR RESP RENAL IMUNOSSUP

CO-MORBIDADES? SIM NÃO QUAL? CANCER DM HA

Valores das primeiras 24 horas de internação

Variáveis Fisiológicas	Valor bruto	Observação
Temperatura < e >		
P.A. (Sist/Diast) < e >		
Frequência cardíaca(bpm) < e >		
Frequência respiratória(rpm) < e >		
Glasgow		
FiO ₂		
pH arterial		
PaO ₂		
P _a CO ₂		
HCO ₃		
Sódio sérico (mEq/L) < e >		
Potássio sérico (mEq/L) < e >		
Creatinina (mg%) < e > IRA?		
Hematócrito (%) < e >		
Glóbulos brancos(/mm ³) < e >		
Hemoglobina _____		

ANEXO 3

Protocolo de DMOS - SOFA - CTI ADULTO - HU/UEL - Ficha de acompanhamento individual

NOME: _____				INFECÇÃO N S DATA: _____								ANTIBIÓTICOS EM USO ANTES DE INTERNAR NA UTI (Nomes e dias de uso)									
RGPront: _____ RGAtend: _____				FOCO _____																	
				FONTE - COM. <input type="checkbox"/> HOSP. <input type="checkbox"/> HOSP. UTI <input type="checkbox"/>																	
Data de coleta																					
Valor/Pontuação	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	
PaO ₂ /FiO ₂																					
VM (marcar X)																					
Creatin/ Diurese (se <500ml)																					
Bilirrubina total																					
Plaquetas- x 1000																					
Hipotensão																					
Droga Vasoativa																					
Glasgow																					
Critérios SIRS 1 2 3 4																					
Antibióticos (Nome e D0)																					
Data de coleta																					
Valor/Pontuação	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	Valor	P	
PaO ₂ /FiO ₂																					
VM (marcar X)																					
Creatin/ Diurese (se <500ml)																					
Bilirrubina total																					
Plaquetas- x 1000																					
Hipotensão																					
Droga Vasoativa																					
Glasgow																					
Critérios SIRS 1 2 3 4																					
Antibióticos (Nome e D0)																					

- Se no momento da coleta de sangue para a gasometria arterial estava em Ventilação Mecânica Invasiva /Não Invasiva/ CPAP. Considerar a FiO₂ prescrita no momento da coleta de sangue.
- DVA administrada, por pelo menos 1 hora, e dose (em µg/Kg/min) : Dopamina (Dop) se ≤ 5 ou > 5 ou > 15 / Dobutamina (Dob) qualquer dose / Nor (N) ou Epinefrina (E) se ≤ 0,1 ou > 0,1
- Critérios SIRS: 1=T>38°C ou < 36°C; 2=FC >90 bpm; 3=FR > 20 ipm ou PaCO₂ < 32mmHg; 4= Leuc. > 12.000 cels/mm³ ou < 4.000 ou > 10% de formas jovens (bastões).

ANEXO 4

TABELA DE PONTUAÇÃO ABSI	
Variável	Pontos
Sexo	
Feminino	1
Masculino	0
Idade	
0-20	1
21-40	2
41-60	3
61-80	4
>80	5
Queimadura de 3º grau	1
Lesão inalatória	1
Superfície corporal queimada	
0-10	1
11-20	2
21-30	3
31-40	4
41-50	5
51-60	6
61-70	7
71-80	8
81-90	9
91-100	10

ANEXO 5

Nome: _____
RGPront: _____ RGAtemd: _____
DATA DE NASCIMENTO: _____

COMORBIDADES**CTQ**

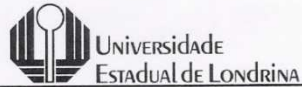
HU-UEL

DATA : ____/____/____

COMORBIDADES? SIM NÃO

DOENÇAS CARDÍACAS	OBSERVAÇÕES
Angina	
Arritmias (FA crônica, arritmia ventricular, sd. do nó sinusal)	
Valvulopatias (estenose, insuficiência valvares)	
Infarto do Miocárdio (nº)	
ICC	
Outras doenças cardíacas	
DOENÇAS VASCULARES	
HAS	
Doença Vascular Periférica (APC, insuficiência venosa)	
Cerebrovasculares (MAV, HSA, AVC prévio)	
Outras doenças vasculares	
DOENÇAS PULMONARES	
Asma	
DPOC	
Outras doenças pulmonares	
DOENÇAS NEUROLÓGICAS	
Demência	
Hemiplegia, Paraplegia ou Tetraplegia	
Outras doenças (Parkinson, convulsões, síncope sem causa)	
DOENÇAS ENDÓCRINAS	
Diabetes	
Outras doenças endócrinas (hipotireoidismo, hiper/hipotireoidismo)	
DOENÇAS RENAIS	
Transplentados	
IRC ou IRCd/ Diálise	
Outras doenças renais	
DOENÇAS HEPÁTICAS	
Cirrose e/ hipertensão portal (especificar a causa)	
Hepatite crônica	
Outras doenças hepáticas	
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	
Sangramento GI (exceto por úlcera péptica)	
Doenças inflamatórias intestinais	
Úlcera péptica	
Outras doenças gastrointestinais	
DOENÇAS ONCOLÓGICAS E AUTO-IMUNES	
Tumor sem metástase (documentar localização do tu primário)	
Linfoma	
Leucemia aguda ou crônica (especificar)	
AIDS	
Câncer Metastático	
OUTRAS COMORBIDADES	
Doenças reumatológicas (LES, AR, polimioslta, doença do tec. Conj.)	
Coagulopatias (inclusive se paciente em uso de anticoagulantes)	
Obesidade mórbida III/IV (IMC ≥35)	
Outras	

ANEXO 6



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
Universidade Estadual de Londrina
Registro CONEP 5231

Parecer CEP/UEL:	050/2012
CAAE:	00826912.4.0000.5231
Processo:	4027/2012
Pesquisador(a):	Cintia Magalhães Carvalho Grion
Unidade/Órgão:	CCS – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Prezado(a) Senhor(a):

O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 5231) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

"Estudo Epidemiológico de Síndrome do Desconforto Respiratório"

Situação do Projeto: **Aprovado**

Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá ser encaminhado ao CEP/UEL relatório final da pesquisa, conforme prevê a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares.

Londrina, 10 de julho de 2012.

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

ANEXO 7

Guia para autores

BURNS Journal of the International Society for Burn Injuries

ISSN: 0305-4179

Editora: Elsevier

Fator de impacto: 1,836



Introduction

Burns aims to foster the exchange of information among all engaged in preventing and treating the effects of burns. The journal focuses on clinical, scientific and social aspects of these injuries and covers the prevention of the injury, the epidemiology of such injuries and all aspects of treatment including development of new techniques and technologies and verification of existing ones. Regular features include clinical and scientific papers, state of the art reviews and descriptions of burn-care in practice.

Submission of papers

Authors are requested to submit their original manuscript and figures online via <http://ees.elsevier.com/ibur> which is the Elsevier web-based submission and peer-review system. Please follow these guidelines to prepare and upload your article. Once the uploading is done, our system automatically generates an electronic pdf proof, which is then used for reviewing. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revisions, will be managed via this system. If any illustrations, diagram or part of the text have been published elsewhere the source must be given in full, permission having been granted by the author and by the publisher.

Submitted manuscripts will be reviewed by selected referees and the author will be informed of editorial decisions based on the referee comments as soon as possible. For information about the status of your paper, please log on to <http://ees.elsevier.com/ibur> On receipt of the first decision letter authors should submit their revised manuscript within three months in order to ensure that the scientific content of their manuscript is timely and up to date.

Types of paper

- Original Paper
- Case Report
- Burn-care in practice
- Letter to the Editor
- Review Paper
- Editorial
- Personal Report
- Addendum
- Book Review
- Supplement

Online only publications

Due to the large volume of submissions to the journal, Case Reports will be published online-only and will be listed on the contents page of a print issue. Authors will be informed if their submission is selected to appear online only.

Contact details for submission

If you have any problems submitting your paper through this system, please contact the Editorial Office on e-mail: burns@elsevier.com; tel: +44 (0)20 7424 4267; or fax: +44 (0)20 7424 4911



Before You Begin

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:
Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding

1 author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the
 2 procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such
 3 requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship
 4 has been agreed.

5 *After the accepted manuscript is published in an online issue:* Any requests to add, delete, or rearrange
 6 author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and
 7 result in a corrigendum.

8 **Reporting clinical trials**

9
 10 Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript
 11 submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates
 12 the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and
 13 completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and
 14 template flow diagram can be found on <http://www.consort-statement.org>.

15 **Article transfer service**

16
 17 This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more
 18 suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the
 19 article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no
 20 need to reformat. More information about this can be found here: [http://www.elsevier.com/authors/article-
 21 transfer-service](http://www.elsevier.com/authors/article-transfer-service).

22 **Copyright**

23
 24 This journal offers authors a choice in publishing their research: Open access and Subscription.

25 *For subscription articles*

26 Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for
 27 more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). An e-mail will be sent to
 28 the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing
 29 Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

30 Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal
 31 circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside
 32 the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please
 33 consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the
 34 author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article.
 35 Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please
 36 consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

37 *For open access articles*

38 Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for
 39 more information see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>). Permitted reuse of open access
 40 articles is determined by the author's choice of user license
 41 (see <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>).

42 **Retained author rights**

43 As an author you (or your employer or institution) retain certain rights. For more information on author
 44 rights for:

45 Subscription articles please see <http://www.elsevier.com/journal-authors/author-rights-and-responsibilities>.

46 Open access articles please see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>.

47 **Role of the funding source**

48
 49 You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or
 50 preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the
 51 collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the
 52 article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

1 Funding body agreements and policies

2
3 Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in
4 journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as
5 conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please
6 visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

7 Open access

8
9 This journal offers authors a choice in publishing their research:

10 Open access

- 11 • Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- 12 • A open access publication fee is payable by authors or their research funder

13 Subscription

- 14 • Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our
15 access programs (<http://www.elsevier.com/access>)
- 16 • No open access publication fee

17 All articles published open access will be immediately and permanently free for everyone to read and
18 download. Permitted reuse is defined by your choice of one of the following Creative Commons user
19 licenses:

20 **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC BY-NC-SA):** for non-commercial
21 purposes, lets others distribute and copy the article, to create extracts, abstracts and other revised
22 versions, adaptations or derivative works of or from an article (such as a translation), to include in a
23 collective work (such as an anthology), to text and data mine the article, as long as they credit the
24 author(s), do not represent the author as endorsing their adaptation of the article, do not modify the article
25 in such a way as to damage the author's honor or reputation, and license their new adaptations or
26 creations under identical terms (CC BY-NC-SA).

27 **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND):** for non-commercial
28 purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an
29 anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

30 Elsevier has established agreements with funding bodies, <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. This
31 ensures authors can comply with funding body open access requirements, including specific user licenses,
32 such as CC BY. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. If you need to
33 comply with your funding body policy, you can apply for the CC BY license after your manuscript is
34 accepted for publication.

35 To provide open access, this journal has a publication fee which needs to be met by the authors or their
36 research funders for each article published open access.
37 Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.
38

39 The publication fee for this journal is **\$3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing
40 policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

41 Language (usage and editing services)

42
43 Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).
44 Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical
45 or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing
46 service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our
47 customer support site (<http://support.elsevier.com>) for more information.

48 Informed consent and patient details

49
50 Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should
51 be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an
52 author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other
53 individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the

1 consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For
 2 more information, please review the *Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of*
 3 *Patients or other Individuals*, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. Unless you have written
 4 permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient
 5 included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos)
 6 must be removed before submission.

7 **Submission**

8
 9 Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and
 10 uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article,
 11 which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are
 12 converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further
 13 processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and
 14 requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

15 **Submit your article**

16 Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/jbur/>.

17 **Referees**

18
 19 Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details,
 20 visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested
 21 reviewers are used.



22 **Preparation**

23 **Use of word processing software**

24
 25 It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in
 26 single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be
 27 removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to
 28 justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When
 29 preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for
 30 each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared
 31 in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with
 32 Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text
 33 graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on
 34 Electronic artwork.

35 To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check'
 36 functions of your word processor.

37 **LaTeX**

38
 39 You are recommended to use the Elsevier article class *elsarticle.cls* ([http://www.ctan.org/tex-](http://www.ctan.org/tex-archive/macros/latex/contrib/elsarticle)
 40 [archive/macros/latex/contrib/elsarticle](http://www.ctan.org/tex-archive/macros/latex/contrib/elsarticle)) to prepare your manuscript and BibTeX (<http://www.bibtex.org>) to
 41 generate your bibliography.

42 For detailed submission instructions, templates and other information on LaTeX,
 43 see <http://www.elsevier.com/latex>.

44 **Article structure**

45 **Subdivision - unnumbered sections**

46 Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading
 47 should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-
 48 referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

49 **Introduction**

50 State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey
 51 or a summary of the results.

1 **Material and methods**

2 Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated
3 by a reference: only relevant modifications should be described.

4 **Theory/calculation**

5 A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the
6 Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical
7 development from a theoretical basis.

8 **Results**

9 Results should be clear and concise.

10 **Discussion**

11 This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and
12 Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

13 **Conclusions**

14 The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand
15 alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

16 **Appendices**

17 If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in
18 appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq.
19 (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

20 **Essential title page information**

- 21
- 22 • **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations
23 and formulae where possible.
 - 24 • **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name),
25 please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done)
26 below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's
27 name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including
28 the country name and, if available, the e-mail address of each author.
 - 29 • **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and
30 publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are**
31 **provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must**
32 **be kept up to date by the corresponding author.**
 - 33 • **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done,
34 or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to
35 that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main,
36 affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

37 **Abstract**

38

39 A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research,
40 the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it
41 must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the
42 author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential
43 they must be defined at their first mention in the abstract itself.

44 **Graphical abstract**

45

46 A Graphical abstract is optional and should summarize the contents of the article in a concise, pictorial
47 form designed to capture the attention of a wide readership online. Authors must provide images that
48 clearly represent the work described in the article. Graphical abstracts should be submitted as a separate
49 file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328
50 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular
51 screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files.
52 See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

1 Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation
2 of their images also in accordance with all technical requirements: [Illustration Service](#).

3 **Highlights**

4
5 Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the
6 core findings of the article and should be submitted in a separate file in the online submission system.
7 Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including
8 spaces, per bullet point). See <http://www.elsevier.com/highlights> for examples.

9 **Keywords**

10
11 Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding
12 general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with
13 abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be
14 used for indexing purposes.

15 **Abbreviations**

16
17 Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the
18 article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there,
19 as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

20 **Acknowledgements**

21
22 Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not,
23 therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals
24 who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading
25 the article, etc.).

26 **Nomenclature and units**

27
28 Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other
29 quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult IUB: Biochemical
30 Nomenclature and Related Documents: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/> for further information.

31 **Math formulae**

32
33 Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a
34 horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics.
35 Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have
36 to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

37 **Footnotes**

38
39 Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript
40 Arabic numbers. Many wordprocessors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should
41 this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves
42 separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

43 *Table footnotes*

44 Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

45 **Artwork**

46 ***Electronic artwork***

47 *General points*

- 48 • Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- 49 • Embed the used fonts if the application provides that option.
- 50 • Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use
- 51 fonts that look similar.
- 52 • Number the illustrations according to their sequence in the text.

- 1 • Use a logical naming convention for your artwork files.
- 2 • Provide captions to illustrations separately.
- 3 • Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- 4 • Submit each illustration as a separate file.

5 A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

6 <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

7 **You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

8 *Formats*

9 If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please
10 supply 'as is' in the native document format.

11 Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized,
12 please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for
13 line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

14 EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

15 TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

16 TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

17 TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

18 **Please do not:**

- 19 • Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low
20 number of pixels and limited set of colors;
- 21 • Supply files that are too low in resolution;
- 22 • Submit graphics that are disproportionately large for the content.

23 **Color artwork**

24 Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS
25 Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color
26 figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web
27 (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color
28 in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the
29 costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in
30 print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please
31 see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

32 Please note: Because of technical complications which can arise by converting color figures to 'gray scale'
33 (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and
34 white versions of all the color illustrations.

35 **Illustration services**

36
37 Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors
38 preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article.
39 Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full
40 range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your
41 image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

42 **Figure captions**

43 Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A
44 caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text
45 in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

46 **Tables**

47
48 Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables
49 below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing
50 in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described
51 elsewhere in the article.

52 **References**

53 **Citation in text**

54 Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa).

1 Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal
2 communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these
3 references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal
4 and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal
5 communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for
6 publication.

7 **Reference links**

8 Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the
9 sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus,
10 CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that
11 incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When
12 copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

13 **Web references**

14 As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any
15 further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should
16 also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different
17 heading if desired, or can be included in the reference list.

18 **References in a special issue**

19 Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the
20 text) to other articles in the same Special Issue.

21 **Reference style**

22 *Text:* Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be
23 referred to, but the reference number(s) must always be given.

24 *List:* Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in
25 the text.

26 *Examples:*

27 Reference to a journal publication:

28 [1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun
29 2010;163:51–9.

30 Reference to a book:

31 [2] Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 4th ed. New York: Longman; 2000.

32 Reference to a chapter in an edited book:

33 [3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ,
34 editors. Introduction to the electronic age, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

35 Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should
36 be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts
37 submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;277:927–34) (see
38 also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

39 **Journal abbreviations source**

40 Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word

41 Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

42 **Video data**

43
44 Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research.
45 Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly
46 encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a
47 figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be
48 placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content.
49 In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of
50 our recommended file formats with a preferred maximum size of 50 MB. Video and animation files supplied
51 will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including
52 ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any
53 frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons
54 and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video

1 instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot
2 be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print
3 version for the portions of the article that refer to this content.

4 **Supplementary data**

5
6 Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research.
7 Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-
8 resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be
9 published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including
10 ScienceDirect:<http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly
11 usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the
12 material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each
13 file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages
14 at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

15 **Submission checklist**

16
17 The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for
18 review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

19 **Ensure that the following items are present:**

20 One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- 21 • E-mail address
- 22 • Full postal address
- 23 • Phone numbers

24 All necessary files have been uploaded, and contain:

- 25 • Keywords
- 26 • All figure captions
- 27 • All tables (including title, description, footnotes)

28 Further considerations

- 29 • Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- 30 • References are in the correct format for this journal
- 31 • All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- 32 • Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- 33 • Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and
34 in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- 35 • If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing
36 purposes

37 For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

38 **Additional information**

39
40 Please submit your original manuscript and figures online, together with a covering letter which should be
41 signed by the corresponding author on behalf of all authors, including:

- 42 • A statement that all authors have made substantial contributions. All contributors who do not meet
43 the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Authors
44 should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this
45 assistance.
- 46 • A statement that the manuscript, including related data, figures and tables has not been previously
47 published and that the manuscript is not under consideration elsewhere.
- 48 • The names and contact addresses (including e-mail) of 3 potential reviewers that have not been
49 involved in the design, performance and discussion of the data and are not a co-worker. You may also
50 mention persons who you would prefer not to review your paper.

51 Each of the following sections should begin on a new page: title page; abstract; text; acknowledgements;
52 references; tables; legends for illustrations. The title page should give the following information: title of the
53 article; names, initials and appointment held by each author; name of the department or institution to which
54 the work should be attributed and name and address of the author responsible for correspondence. The

1 second page should carry an abstract of not more than 200 words. It should embody the purpose of the
2 study or investigation, basic procedures (study material, observational and analytical methods), main
3 findings (with specific data and their statistical significance) and the principal conclusions.



After Acceptance

Use of the Digital Object Identifier

4
5
6
7 The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists
8 of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the
9 initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a
10 document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic
11 information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters*
12 *B*):

13 <http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

14 When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

Proofs

15
16
17 One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have
18 an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that
19 authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be
20 annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free
21 from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs
22 (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe
23 site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

24 If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the
25 Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If,
26 for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to
27 the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.
28 Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text,
29 tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at
30 this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published
31 quickly and accurately – please let us have all your corrections within 48 hours. It is important to ensure
32 that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as
33 inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.
34 Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

35
36
37 The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail or,
38 alternatively, 25 free paper offprints. The PDF file is a watermarked version of the published article and
39 includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of
40 use. For an extra charge, more paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent
41 once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any
42 time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring
43 printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate
44 multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).

Additional information

45
46
47 Please Note: The Editor reserves the right to make editorial and literary corrections to the paper. No major
48 alterations or corrections will be made without the knowledge and consent of the author.