



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE
GRANDE QUEIMADO**

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE
GRANDE QUEIMADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Cíntia Magalhães
Carvalho Grion.

Londrina
2018

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

Tanita, Marcos Toshiyuki.

Fatores de risco para a síndrome do desconforto respiratório agudo no paciente grande queimado / Marcos Toshiyuki Tanita. - Londrina, 2018.
109 f.

Orientador: Cíntia Magalhães Carvalho Grion.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Inclui bibliografia.

1. Síndrome do desconforto respiratório agudo - Tese. 2. Queimadura - Tese. 3. Lesão por inalação de fumaça - Tese. 4. Fator de risco - 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.

MARCOS TOSHIYUKI TANITA

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE GRANDE QUEIMADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Cíntia Magalhães
Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

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

Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Olavo Franco Ferreira Filho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Antonio Cesar Marson
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 3 de julho de 2018.

Aos meus pais Teresa e Julio Tanita
Às minhas irmãs Flávia e Kátia Tanita

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Cíntia Magalhães Carvalho Grion.

À Dra. Lucienne Tibery Cardoso, chefe da UTI-adulto do HU e colegas da UTI-adulto.

Às amigas Adriana Georgeto e Raquel Bergamasco.

À Prof. Dra. Ana Maria Bonametti, sempre professora.

A todos os colegas do Centro de Tratamento de Queimados.

Aos meus amigos que são minha família fora de casa.

Aos estagiários Tomás Alvares Moreira e Renan Pontes Petinelli.

TANITA, Marcos Toshiyuki. **Fatores de risco para a síndrome do desconforto respiratório agudo no paciente grande queimado**. 2018. 109f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma complicação respiratória frequente em pacientes queimados críticos e o seu desenvolvimento envolve a interação de diversos fatores de risco, modificadores e intervenções clínicas. Idade e lesão inalatória são fatores importantes no paciente queimado, entretanto, o impacto de intervenções como a ventilação mecânica, balanço hídrico (BH) e transfusão de hemácias ainda permanece obscuro. **Objetivo:** O propósito deste estudo foi determinar a incidência de SDRA moderada e grave e seus fatores de risco entre variáveis demográficas relacionadas à queimadura e intervenções clínicas em pacientes queimados ventilados mecanicamente, além do seu impacto sobre a mortalidade em 28 dias. **Método:** Estudo longitudinal prospectivo realizado num período de 30 meses, entre julho de 2015 e dezembro de 2017. Foram incluídos pacientes maiores que 18 anos, com lesão térmica acima de 20% ou lesão inalatória, sob ventilação mecânica. Os desfechos de interesse foram: diagnóstico de SDRA até sete dias após a admissão e óbito em 28 dias. Dados a respeito das características dos pacientes, injúria renal aguda, transfusões de hemácias, variáveis ventilatórias e balanço hídrico foram coletados. O modelo de riscos proporcionais de regressão de Cox foi utilizado para obter-se a razão de risco de cada variável independente. **Resultados:** Sessenta e um pacientes foram analisados. Trinta e sete (60,66%) deles evoluíram com SDRA. Os grupos de pacientes com ou sem SDRA não apresentaram diferenças quanto à idade, sexo, superfície corporal queimada e escores prognósticos. Os fatores independentemente relacionados à ocorrência de SDRA foram idade (*Hazard ratio* [HR] = 1,04; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,02-1,06; $p < 0,001$), lesão inalatória (HR = 2,50; IC 95% 1,25-5,02; $p = 0,01$) e complacência estática (HR = 0,97; IC 95% 0,94-0,99; $p = 0,03$). Volume corrente, *driving pressure*, injúria renal aguda e BH entre os dias 1 e 7 foram semelhantes nos dois grupos. BHs acumulados de 48, 72, 96 e 168 horas também foram semelhantes. A mortalidade em 28 dias foi de 40,98% (25 pacientes). SDRA (HR = 3,63; IC 95% 1,36-9,68; $p = 0,01$) e superfície corporal queimada (HR = 1,03; IC 95% 1,02-1,05; $p < 0,001$) estiveram relacionadas ao óbito em 28 dias. **Conclusão:** A SDRA foi uma complicação frequente e um fator de risco para o óbito no paciente grande queimado sob ventilação mecânica. Idade e lesão inalatória contribuíram para o desenvolvimento da SDRA. Volume corrente, *driving pressure*, transfusão de hemácias, injúria renal aguda e BH não foram preditores de SDRA.

Palavras-chave: Síndrome do desconforto respiratório agudo. Queimadura. Lesão por inalação de fumaça. Balanço hídrico. Fator de risco. Mortalidade.

TANITA, Marcos Toshiyuki. **Risk factors for acute respiratory distress syndrome in the burn patient.** 2018. 109p. Thesis (Doctor degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent respiratory complication in the critically ill burn patient and its development involves the interaction of various risk factors, modifiers and clinical interventions. Age and inhalation injury are important factors in the burned patient, however the impact of interventions such as mechanical ventilation, fluid balance (FB) and packed red blood cell transfusion remains obscure. **Objective:** The purpose of this study was to determine the incidence of moderate and severe ARDS and its risk factors among demographic variables, factors related to burn and clinical interventions in burn patients mechanically ventilated. And its impact on 28-day mortality. **Methods:** A prospective longitudinal study was carried out in 30 months period, from July 2015 to December 2017. Patients older than 18 years of age, with a thermal lesion above 20%, or inhalation lesion, under mechanical ventilation were included. The outcomes of interest were: the diagnosis of ARDS up to 7 days after admission and death in 28 days. Data regarding patient characteristics, acute kidney injury, packed red blood cell transfusions, ventilatory variables and fluid balance were collected. Hierarchical Cox's proportional hazards regression was used to obtain the hazard ratio (HR) of each independent variable. **Results:** Sixty-one patients were analyzed. Thirty-seven (60.66%) of patients evolved with ARDS. Groups of patients with or without ARDS showed no differences as to age, gender, total burned surface area and prognosis score. The independently related factors were age (HR = 1.04; 95% CI 1.02-1,06; $p < 0.001$), inhalation lesion (HR = 2.50; 95% CI 1.25-5,02; $p = 0.01$) and respiratory static compliance (HR = 0.97; 95% CI 0.94-0.99; $p = 0.03$). Tidal volume, driving pressure, acute kidney injury and BH between days 1 and 7 were similar in both groups. FB accumulated from 48, 72, 96 and 168 hours were also similar. The 28-day mortality rate was 40.98% (25 patients). ARDS (HR = 3.63; 95% CI 1.36-9.68; $p = 0.01$) and total burned ku. **Conclusion:** ARDS was a frequent complication and was a risk factor for death. Age and inhalation injury contributed to the development of ARDS. Tidal volume, driving pressure, packed red blood cell transfusion, acute renal injury and FB were not predictors of ARDS.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome. Burn. Smoke inhalation injury. Fluid balance. Risk factor. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	50
Figura 2 - Volume corrente diário (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA.....	51
Figura 3 - Pressão de platô (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA.....	52
Figura 4 - Complacência estática (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA.....	53
Figura 5 - <i>Driving pressure</i> (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA.....	54
Figura 6 - Balanço hídrico diário, segundo a presença de SDRA.....	55
Figura 7 - Balanço hídrico acumulado bruto, segundo a presença de SDRA.....	56
Figura 8 - Análise de probabilidade de sobrevida em pacientes com e sem diagnóstico de SDRA.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes à admissão na UTI, segundo a presença de SDRA.....	58
Tabela 2 - Intervenções clínicas na UTI e desfechos, segundo a presença de SDRA	60
Tabela 3 - Variáveis ventilatórias, segundo a presença de SDRA	61
Tabela 4 - Balanço hídrico diário e acumulado, segundo a presença de SDRA	62
Tabela 5 - Análise bivariada e o modelo final hierárquico de regressão do Cox para fatores independentes para SDRA	63
Tabela 6 - Características dos pacientes à admissão na UTI, segundo óbito em 28 dias.....	64
Tabela 7 - Intervenções clínicas na UTI e desfechos, segundo óbito em 28 dias.....	66
Tabela 8 - Balanço hídrico diário e acumulado, segundo óbito em 28 dias.....	67
Tabela 9 - Análise bivariada e o modelo final hierárquico de regressão do Cox para fatores independentes para óbito em 28 dias	68

LISTA DE ABREVIATURAS

ABSI	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
AECC	<i>American-European Consensus Conference</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
ASC	Área de superfície corporal
BH	Balço hídrico
CTQ	Centro de tratamento de queimados
DP	Desvio padrão
ECR	Ensaio clínico randomizado
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IC	Índice cardíaco
IRA	Injúria renal aguda
ISBI	<i>International Society for Burn Injury</i>
ITBV	<i>Intrathoracic blood volume</i> (volume sanguíneo intratorácico)
ITQ	Intervalo interquartilico
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LIN	Lesão inalatória
LIPS	<i>Lung Injury Prediction Score</i>
LPA	Lesão pulmonar aguda
PEEP	<i>Positive end expiratory pressure</i> (pressão positiva expiratória final)
POAP	Pressão ocluída da artéria pulmonar
SCQ	Superfície corporal queimada
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRALI	<i>Transfusion related acute lung injury</i> (lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão)
UTI	Unidade de terapia intensiva
UTQ	Unidade de terapia intensiva de queimados
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	SDRA, critérios definidores e aspectos epidemiológicos	12
1.2	Prevenção da SDRA	14
1.3	Aspectos epidemiológicos e a evolução no tratamento do paciente queimado	16
1.4	Ressuscitação no paciente queimado e <i>fluid creep</i>	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo Principal	20
2.2	Objetivos Secundários	20
3	MÉTODOS	21
3.1	Delineamento e local de estudo	21
3.2	Elegibilidade	21
3.2.1	Critérios de inclusão	21
3.2.2	Critérios de exclusão	21
3.3	Desfechos	21
3.3.1	Desfecho primário	21
3.3.2	Desfecho secundário	21
3.4	Descrição dos cuidados no CTQ	22
3.5	Variáveis, definições e acompanhamento	23
3.5.1	Fluxo para triagem dos pacientes	24
3.5.2	Características basais	25
3.5.3	Seguimento do dia 1 ao 7	25
3.5.4	Seguimento do dia 8 até a alta	25
3.6	Análise estatística	26
3.7	Aspectos éticos	27
3.7.1	Aprovação do Estudo	27
3.7.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	27
4	ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO À REVISTA <i>BURNS</i> (Guia para autores: Anexo)	28

4.1	RESUMO	28
4.2	INTRODUÇÃO	29
4.3	MÉTODOS	31
4.3.1	Pacientes, local de realização, critérios de inclusão e exclusão e aspectos éticos	31
4.3.2	Descrição dos cuidados no CTQ	31
4.3.3	Variáveis, definições e acompanhamento	33
4.3.4	Análise estatística	34
4.4	RESULTADOS	36
4.4.1	Características da amostra de estudo à admissão na UTI, intervenções clínicas e desfechos, segundo a presença de SDRA	36
4.4.2	Análise bivariada e modelo hierárquico final de regressão de riscos proporcionais de Cox para fatores de risco para SDRA	37
4.4.3	Características da amostra de estudo à admissão na UTI, intervenções clínicas e desfechos, segundo óbito em 28 dias	38
4.4.4	Análise bivariada e modelo hierárquico final de regressão de riscos proporcionais de Cox para fatores de risco para óbito em 28 dias	39
4.5	DISCUSSÃO	39
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXOS	77
	ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do CEP	78
	ANEXO 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido	81
	ANEXO 3 - CRF (case report form)	85
	ANEXO 4 - Guia para autores	96

1 INTRODUÇÃO

1.1 SDRA, critérios definidores e aspectos epidemiológicos

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma condição clínica heterogênea de mecanismos patológicos complexos que afeta pacientes criticamente enfermos e está associada a altas taxas de mortalidade e alto custo de tratamento [1,2]. Vários fatores de risco para o desenvolvimento da SDRA são descritos na literatura, tais como: sepse pulmonar, sepse de outro foco, broncoaspiração, politrauma, múltiplas transfusões, pancreatite e overdose de drogas [2,3]. Além disso, estudos anteriores apoiam um modelo de insultos múltiplos para o desenvolvimento da SDRA, no qual a exposição a fator de risco modifica o desenvolvimento, expressão e progressão da SDRA em um hospedeiro suscetível. Fatores como etiologia pulmonar da injúria, transfusão de hemácias e balanço hídrico (BH) aumentam o risco para o desenvolvimento da SDRA [4]. No passado, já havia sido nomeada de “pulmão de choque”, “pulmão úmido” e “pulmão de DaNang” [5]. Em 1967, Ashbaugh e cols. [6] utilizaram o termo Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) pela primeira vez. Descreveram 12 pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e infiltrados pulmonares, determinaram possíveis fatores desencadeantes, a relação temporal entre esses fatores e o diagnóstico, a presença de elementos contribuidores e potenciais estratégias terapêuticas.

Até 1994, as definições de SDRA eram bastante heterogêneas. A Conferência de Consenso Americana-Europeia (AECC – *American-European Consensus Conference on ARDS*) alinhou os critérios para o diagnóstico e possibilitou uniformidade para o delineamento de estudos epidemiológicos e clínicos e previsão de mortalidade [7]. Porém, ainda deixava algumas definições vagas, como o tempo para o desenvolvimento da SDRA, e exigia avaliação objetiva da pressão da artéria pulmonar ocluída. No ano de 2012, os critérios definidores foram revisados. Pela nova definição de Berlin [8], a SDRA foi definida como um quadro agudo que ocorra dentro de uma semana de um insulto conhecido ou que apresente piora dos sintomas respiratórios nesse período, acompanhado de opacidades bilaterais ao exame radiográfico do tórax que não sejam totalmente explicadas por efusões, colapso pulmonar ou nódulos; e foi classificada, de acordo com o grau de hipoxemia, em leve (relação PaO₂/FiO₂ entre 201 e 300 mmHg), moderada (relação PaO₂/FiO₂ entre 101 e 200 mmHg) e grave (relação PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg). Além disso, a avaliação objetiva da pressão da artéria pulmonar ocluída passou a ser desnecessária, sendo exigida apenas na ausência de fator de risco conhecido.

Quadro 1 – Comparação das definições de SDRA, segundo a AECC e Berlin

Variáveis	Definição AECC	Definição de Berlin
Início	Agudo	Dentro de uma 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 18 mmHg, 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> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg <u>SDRA</u> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg	<u>SDRA leve</u> : $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg com PEEP ou CPAP* ≥ 5 cmH ₂ O <u>SDRA moderada</u> : $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O <u>SDRA grave</u> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

Legenda: AECC: *American-European Consensus Conference*; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 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

No recente estudo *Lung Safe* [9], a prevalência de SDRA em 495 unidades de terapia intensiva (UTIs) de 50 países foi de 10,4%. Dos 2.377 pacientes com SDRA, 30% evoluíram com a forma leve, 46,6% com a forma moderada e 23,4% com a grave. A mortalidade hospitalar variou de 34,9% a 46,1%, de acordo com a classificação de severidade. Ao avaliar o efeito das variações geoeconômicas sobre a prevalência e mortalidade, os pesquisadores verificaram que a frequência de SDRA grave, tempo de ventilação mecânica e permanência na UTI foi menor em países de elevada renda; e que a renda per capita esteve relacionada à sobrevida: houve uma redução de 2% no risco de óbito a cada US\$ 1.000,00 adicionais [10]. De fato, a incidência tem reduzido no decorrer dos anos. Em uma avaliação populacional americana retrospectiva de 8 anos, Li e cols. [11] observaram uma redução de 82,4 para 38,9 casos por 100.000 habitantes ao ano. Os autores relacionaram a queda da incidência populacional à melhoria na qualidade de assistência, que incluiu estratégia restritiva de transfusões de hemácias, ventilação protetora com redução do volume corrente e ressuscitação e antibioticoterapia apropriadas para sepse.

Durante o período da AECC, alguns autores relataram a incidência populacional em diversos países. Em 1997, a incidência observada na Suécia, Dinamarca e Islândia foi de 13,3 casos por 100.000 habitantes ao ano e mortalidade em 90 dias de 41,2% [12]. Em 1999, a incidência em três estados na Austrália foi de 22 casos por 100.000 habitantes ao ano e mortalidade hospitalar de 32% [3]. No estado brasileiro do Espírito Santo, Caser e cols. [13] verificaram uma incidência de 10,1 e mortalidade hospitalar em 28 dias de 38,5%; também observaram que não houve diferença na predição de mortalidade ao comparar a definição da AECC e Berlin. Ainda são poucos os estudos que descrevem informações sobre os aspectos epidemiológicos de SDRA em pacientes queimados. A incidência de SDRA em pacientes queimados ventilados mecanicamente variou de 32,6% a 53,6% em estudos retrospectivos [14,15], e 39,5% em um único estudo prospectivo [16]. Lesão inalatória (LIN), pneumonia, transfusão de plasma fresco e idade são os fatores de risco independentes citados nesses estudos [14,16]. A SDRA eleva o tempo de ventilação mecânica e o número de disfunções orgânicas e, conseqüentemente, tem grande impacto sobre a mortalidade nesse grupo de pacientes. Dois estudos retrospectivos recentes demonstraram a correlação entre a classificação de Berlin e mortalidade [14,17].

1.2 Prevenção da SDRA

A lesão da SDRA é de natureza inflamatória, que leva a edema pulmonar rico em proteínas devido ao aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e quadro de insuficiência respiratória aguda. A sua expressão clínico-radiológica é uma insuficiência

respiratória hipoxêmica com infiltrado pulmonar bilateral em pacientes com fatores de risco pulmonares e/ou extrapulmonares [18]. Após uma lesão por queimadura, a SDRA pode ocorrer por lesão pulmonar direta pela inalação de fumaça e gases tóxicos ou mediada pela reação inflamatória associada à queimadura ou suas complicações infecciosas [19]. Em pacientes com queimaduras extensas, o aumento da permeabilidade capilar ocorre não somente no local da injúria, mas também em órgãos distantes. O aumento da permeabilidade vascular leva ao extravasamento de líquidos para o espaço intersticial [20]. Nessas circunstâncias, a formação do edema pulmonar é agravada pela presença de lesão térmica decorrente da inalação de fumaça [21].

A ventilação mecânica pode complicar a lesão pulmonar associada à queimadura. A manutenção de troca gasosa adequada em pacientes queimados geralmente requer aumento do volume minuto devido à lesão alveolar, alteração da mecânica respiratória e estado de hipercatabolismo, que leva a aumento na produção de dióxido de carbono. O aumento do volume minuto é atingido com ventilação mecânica, utilizando altos volumes correntes e pressões inspiratórias que podem induzir lesão pulmonar associada à VM, piorando ainda mais a troca gasosa e agravando essa lesão. A avaliação da ventilação mecânica traz informações significativas, uma vez que a lesão induzida por esse procedimento pode estar implicada no mecanismo patológico da SDRA. Além disso, o uso de ventilação mecânica protetora está associado à redução de mortalidade nos pacientes com SDRA [22].

Estudos recentes têm demonstrado que o uso de ventilação mecânica protetora, aplicando baixos volumes correntes, reduz complicações pulmonares em populações específicas, como pacientes cirúrgicos com pulmões saudáveis [23] e pacientes politraumatizados [24], e esteve associada à menor mortalidade. O acoplamento com o ventilador mecânico e conforto do paciente ventilado com baixos volumes correntes pode ser uma preocupação e, portanto, sugerir o maior uso de sedação. A hipótese de maior necessidade de sedativos, opioides e bloqueadores neuromusculares foi avaliada em dois estudos em que essa possibilidade não foi confirmada [25,26].

Além da estratégia de ventilação mecânica protetora, outros aspectos relacionados à melhoria na assistência ao paciente crítico tiveram impacto sobre a redução do risco para o desenvolvimento da SDRA nos últimos anos, tais como as estratégias restritivas no manejo de fluidos e transfusão de hemácias [27]. O BH é um importante modificador de risco para SDRA. O edema pulmonar devido ao aumento da permeabilidade capilar é exacerbado pelo aumento da pressão hidrostática e redução da pressão oncótica. Um estudo demonstrou que o manejo conservador de fluidos resultou em BH levemente negativo e os pacientes

alocados nesse grupo apresentaram melhor relação PaO_2/FiO_2 e mais dias livres de ventilação mecânica [28].

Um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico em UTI geral demonstrou superioridade de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias. Os pacientes alocados nesse grupo receberam hemácias apenas se o nível de hemoglobina fosse inferior a 7,0 g/dl, com o objetivo de manter os níveis entre 7,0 g/dl e 9,0 g/dl, e tiveram mortalidade hospitalar inferior e menos complicações pulmonares [29]. Em pacientes queimados, um estudo retrospectivo demonstrou que a estratégia restritiva foi segura, com menor mortalidade e necessidade de ventilação mecânica [30].

1.3 Aspectos epidemiológicos e a evolução no tratamento do paciente queimado

No ano de 2015, Tompkins [31] retrata os 70 anos de experiência no tratamento de queimados no *Massachusetts General Hospital*. No período inicial, que foi marcado por um grande incêndio ocorrido no *Cocoanut Grove Night Club* no ano de 1942, resultando em 491 óbitos e apenas 39 pacientes admitidos, a mortalidade relatada foi de 15,6% e manteve-se estável até a década de 1960. Na década seguinte, a mortalidade começou a declinar, chegando a 7% para pacientes adultos e 1% para crianças na década de 1980, após a introdução da fórmula de Parkland, desenvolvida por Baxter e cols. [32] em 1968, e a aplicação de curativos com substâncias antimicrobianas compostas de prata, desbridamento e enxerto precoce. Nesse período, intervenções clínicas e cirúrgicas combinadas, prevenção e tratamento de infecções e reabilitação passaram a ser realizados em unidades especializadas.

Smolle e cols. [33] revisaram a tendência epidemiológica em várias regiões no mundo e trabalhos que relataram incidência de pelo menos cinco anos de observação. Os autores notaram uma tendência de redução na incidência de queimadura, severidade e mortalidade. Porém, não encontraram nenhum estudo em países de reduzida renda que atendessem aos critérios, além de grande heterogeneidade entre países de alta e média renda. Entre países europeus investigados por Burselaers e cols. [34] entre os anos de 1985 e 2009, a incidência anual de queimaduras graves foi de 0,2 a 2,9 casos por 100.000 habitantes ao ano, com redução ao longo do período. O agente etiológico mais frequente foi chama seguida de escaldos (incluindo vapor) e por contato. A mortalidade foi entre 1,4% a 18% com tendência de redução ao longo do período, e os fatores associados foram idade e superfície corporal queimada (SCQ).

Santos e cols. [35] extraíram dados do DATASUS no período entre 2000 e 2014 e avaliaram a taxa de hospitalização e mortalidade. A incidência de hospitalização por

queimaduras foi de 14,56 por 100.000 habitantes ao ano, e crianças abaixo de 5 anos contabilizaram 24% de todas as internações. A mortalidade foi de 8,1%, que se manteve estável ao longo dos anos. Os estados da Bahia e Paraná foram os que apresentaram a maior mortalidade hospitalar (29,7% e 22,1%, respectivamente) e ajustada para a idade (34,1% e 23,3%, respectivamente). Por outro lado, Citron e cols. [36], num método semelhante através de extração de dados do DATASUS entre 2008 e 2014, verificaram a menor taxa de mortalidade fora do hospital (0,54% a 0,71%) nos estados do Paraná, São Paulo, Minas Gerais, Sergipe e Paraíba; e maior taxa de admissões por 100.000 habitantes (76,72 a 201,85 admissões) no Paraná, Espírito Santo, Mato Grosso, Goiás e Paraíba. Verificaram também a redução de 0,0028 óbitos por 100.000 habitantes a cada elevação de US\$ 1,00 na renda per capita ($p=0,062$) e de 0,019% na proporção de óbitos fora do hospital a cada elevação de US\$ 1,00.

1.4 Ressuscitação no paciente queimado e *fluid creep*

A fórmula de Brooke original, proposta por Curtis Artz e Eric Reiss em 1954 [37], incluía cristaloides e coloides desde o início na ressuscitação (24 horas iniciais) e era calculada com base no peso e SCQ. Em 1979, Pruitt [38] recomendou a modificação da fórmula original, mantendo o uso apenas de coloides no segundo período de ressuscitação. O motivo para a alteração foi a noção de que a infusão de sódio deveria ser minimizada para evitar a superressuscitação, formação de edema e síndrome compartimental nas horas seguintes da reposição volêmica agressiva. A fórmula de Parkland, desenvolvida por Baxter e cols. [32], recomendava o cálculo de volume para a ressuscitação inicial baseado na SCQ e deveria ser titulada para a manutenção dos sinais vitais e débito urinário de 0,5 ml/kg/hora. Entretanto, no início dos anos 2000, um fenômeno chamado *fluid creep* [39,40], definido como ressuscitação acima da recomendada pela fórmula de Parkland, tem sido relacionado à síndrome compartimental abdominal [41] e complicações pulmonares [42].

Um inquérito investigando a prática internacional na ressuscitação inicial verificou que a fórmula de Parkland foi empregada por 69,3% dos entrevistados e apenas 6,9% responderam utilizar a fórmula de Brooke; a solução cristalóide preferencial foi o Ringer lactato (91,1%), seguido de solução salina (5%); 49,5% utilizavam coloides antes de 24 horas e 94,9% adotavam o débito urinário como principal indicador de sucesso, podendo ou não estar associado a outro método de monitorização hemodinâmica. Paradoxalmente, verificou-se que 55% dos entrevistados responderam fornecer volumes maiores que o inicialmente calculado, mas 70% sentiram ter oferecido a quantidade adequada [43]. Cancio e cols. [44] determinaram que SCQ e peso (associação negativa) estiveram associados à

intensidade da reposição volêmica nas horas iniciais; por outro lado, observaram uma distorção. Ao avaliarem o débito urinário e a sua relação com alterações na taxa de infusão de Ringer lactato, verificaram que 11% dos pacientes que apresentaram baixa diurese na hora anterior tiveram a taxa de infusão também reduzida; e no outro extremo, 73,2% dos pacientes com elevado débito urinário tiveram a taxa de infusão mantida ou aumentada.

Novas alternativas para a ressuscitação do paciente queimado têm sido investigadas. Holm e cols. [45] alocaram aleatoriamente 50 pacientes para receber um protocolo orientado por metas hemodinâmicas, obtidas por termodiluição transpulmonar, para atingir um índice cardíaco (IC) maior que 3,5 l/minuto/m² e volume sanguíneo intratorácico (ITBV – *intrathoracic blood volume*) maior que 800 ml/m² ou receber a ressuscitação calculada pela fórmula de Parkland e orientada pelo débito urinário. Pacientes no grupo experimental receberam significativamente mais volume que o grupo controle (27 litros [ITQ 12-44] *versus* 16 litros [ITQ 8-33] p<0,05), mais volume que o calculado pela fórmula de Parkland e permaneceram maior tempo em ventilação mecânica. Arlati e cols. [46], em um estudo retrospectivo com 24 pacientes, utilizaram o mesmo método hemodinâmico, porém com metas hemodinâmicas diferentes. Compararam uma estratégia de hipovolemia permissiva, orientada a manter o menor ITBV possível para atingir um IC mínimo de 2,2 l/minuto/m², contra a fórmula de Parkland. Verificaram ser possível reduzir a necessidade de infusão de volume nas 24 horas iniciais da ressuscitação (3,2 ± 0,7 ml/kg/%SCQ *versus* 4,6 ± 0,3 ml/kg/%SCQ, p<0,001) e menor BH (7,5 ± 5,4 l/dia *versus* 12 ± 4,7 l/dia, p<0,05), sem diferença no lactato, pressão arterial e outras variáveis hemodinâmicas entre os dois grupos, e houve ainda reduzida produção de edema.

Estudos experimentais determinaram que a lesão celular causada por espécies reativas de oxigênio contribui para o aumento na necessidade de ressuscitação após a queimadura e altas doses de vitamina C podem ser utilizadas para atenuar a peroxidação lipídica [47]. Um pequeno ensaio clínico avaliou 37 pacientes, com mais de 30% de SCQ, que foram aleatoriamente alocados a receber 66 mg/kg/hora de ácido ascórbico com Ringer lactato ou apenas Ringer lactato no período de ressuscitação. Pacientes no grupo de intervenção receberam menor volume (3,0 ± 1,7 *versus* 5,5 ± 3,1 ml/kg/%SCQ, p<0,01), atingiram melhores desfechos clínicos e mantiveram variáveis hemodinâmicas semelhantes [48].

Grande avanço foi atingido no tratamento clínico do paciente queimado em anos recentes, mas hiatos ainda existem. Há diversos fatores de risco conhecidos para a ocorrência de SDRA em paciente graves, especialmente no paciente grande queimado. Uma revisão sistemática recente encontrou 16 ECRs e três estudos de coorte de boa qualidade avaliando a ressuscitação. Sobre a ventilação mecânica convencional foram identificados dois ECRs comparando essa modalidade com a ventilação percussiva de alta frequência. Nenhum ECR

ou estudo de corte sobre transfusão sanguínea foi encontrado [49]. Desta forma, justifica-se um estudo para avaliar o impacto das características clínicas de pacientes grandes queimados e dessas intervenções terapêuticas para o desenvolvimento da SDRA moderada e grave e prognóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA em pacientes queimados, com superfície corporal maior que 20% ou LIN, sob ventilação mecânica invasiva.

2.1 Objetivos Secundários

- Identificar a incidência de SDRA moderada e grave em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva especializada no tratamento de pacientes queimados.
- Analisar a sobrevida dos pacientes no desfecho da Unidade de Terapia Intensiva de Queimados (UTQ) e do hospitalar em 28 dias.
- Identificar os fatores de risco para morte nos pacientes com diagnóstico de SDRA.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e local de estudo

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo, que incluiu todos os pacientes queimados, admitidos consecutivamente na UTQ do Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) do Hospital Universitário de Londrina. O CTQ é composto por dez leitos em unidade de internação comum e seis leitos em UTQ, além de uma sala de pronto-atendimento, um centro cirúrgico composto por duas salas cirúrgicas e duas salas multidisciplinares para atendimento ambulatorial.

3.2 Elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

- Todos os pacientes com idade superior ou igual a 18 anos, com lesão térmica, superfície corporal queimada maior que 20% ou LIN, em suporte ventilatório mecânico invasivo instituído há, no máximo, 24 horas, no período de 1º de julho de 2015 a 31 de dezembro de 2017, foram considerados para o estudo.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de SDRA na admissão na UTQ.
- Período de permanência na UTQ inferior a 24 horas.
- Paciente readmitido na unidade.
- Duração da ventilação mecânica invasiva menor que 24 horas.
- Paciente admitido com tempo de queimadura maior que sete dias

3.3 Desfechos

3.3.1 Desfecho primário

- Ocorrência de SDRA em sete dias.

3.3.2 Desfecho secundário

- Condição vital em 28 dias.

3.4 Descrição dos cuidados no CTQ

Os pacientes recebem uma avaliação inicial na sala de pronto-atendimento, juntamente com a ressuscitação volêmica inicial e desbridamento das lesões, bem como procedimentos invasivos, como acesso venoso, cateter urinário e enteral, quando indicados. O cálculo da SCQ é realizado segundo a tabela de Lund e Browder [50] e definido por um cirurgião plástico experiente no atendimento a pacientes queimados. O cálculo do volume de ressuscitação fluida é realizado usando a fórmula de Brooke modificada [51]. A necessidade de internação em leito na UTQ é decisão conjunta tomada pelo cirurgião plástico e médico intensivista em serviço. Nos casos com suspeita de LIN, após avaliação inicial, na presença de edema ou formação de bolhas durante o exame laringoscópico, os pacientes são submetidos à intubação orotraqueal preventiva. A intubação orotraqueal e ventilação mecânica são indicadas na presença ou antecipação de lesão por inalação com dispneia. Heparina inalatória é utilizada nos pacientes que apresentam LIN.

Na admissão na UTQ, todos os pacientes têm a altura mensurada e o peso ideal calculado segundo a fórmula [52]:

$$\text{Homens: Peso ideal (kg)} = 50 + 2,3 \{[\text{altura (centímetros)} \times 0,394] - 60\}$$

$$\text{Mulheres: Peso ideal (kg)} = 45,5 + 2,3 \{[\text{altura (centímetros)} \times 0,394] - 60\}$$

Rotineiramente, o volume corrente empregado durante a ventilação mecânica é calculado para cada paciente em 6 ml/kg de peso ideal.

As trocas diárias de curativo são realizadas com a aplicação de sulfadiazina de prata a 1% e utilização de ácidos graxos essenciais ou de curativos contendo prata. Se o paciente puder ser transportado para o centro cirúrgico, as trocas de curativo são feitas sob anestesia geral; caso contrário, ocorrem no leito da UTQ, sob analgesia endovenosa. Enxertos de pele são realizados assim que o quadro clínico e hemodinâmico é restabelecido e a infecção, se existir, estiver sob controle. Em geral, uma SCQ de 10% a 15% é enxertada em uma única sessão. Em casos de áreas de SCQ maiores, os enxertos ocorrem em mais de uma sessão.

A indicação de transfusão de concentrado de hemácias fica a critério dos médicos intensivistas e dos cirurgiões plásticos. Em condições em que não há choque hemorrágico, a avaliação é diária e o gatilho para a transfusão é de uma dosagem de hemoglobina inferior a 7 mg/dl em pacientes estáveis hemodinamicamente, que não devem ser submetidos à excisão cirúrgica da área queimada ou enxerto de pele. Para aqueles pacientes nos quais um procedimento cirúrgico é programado, o gatilho para a transfusão é de 10 mg/dl de hemoglobina, e é realizada no período vespertino anterior à data da cirurgia. Seguindo o

procedimento, uma nova mensuração é providenciada seis horas após a readmissão na UTQ.

3.5 Variáveis, definições e acompanhamento

Os dados foram coletados utilizando os registros de prontuário dos pacientes. Na admissão na UTQ foram anotados: dados de identificação (nome, número do registro, número da internação), características demográficas (idade e gênero), presença de doenças crônicas, data da intubação orotraqueal, data e diagnóstico da admissão hospitalar, data e diagnóstico da admissão na UTQ. Os seguintes dados relacionados à queimadura foram registrados: data da lesão, SCQ, presença de áreas queimadas de terceiro grau, agente acelerante associado à queimadura, condição em que ocorreu a queimadura. Ainda nas primeiras 24 horas da admissão na UTQ, foram coletados dados clínicos e laboratoriais necessários para o cálculo dos escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) [53], *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) [54] e *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) [55]. Para a definição de disfunção renal utilizou-se o critério *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [56]. Foram registradas a dose e data da administração de concentrado de hemácias e furosemida, volume corrente (ml), pressão positiva expiratória final (*positive end expiratory pressure/PEEP* - cmH₂O), frequência respiratória total (rpm), pressão de platô (cmH₂O), fração inspirada de oxigênio (FiO₂ - %), pH, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂ - mmHg), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂ - mmHg), bicarbonato (HCO₃ - mmHg), data da extubação e condição vital aos 28 dias

O BH foi calculado subtraindo-se as saídas (débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise, outras perdas por drenos e sondas e perda de água livre pela área queimada) das entradas (infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda). A perda insensível de água através da queimadura foi calculada através da fórmula [57]:

$$\text{Perda insensível de água pela queimadura} = 62 \text{ ml/m}^2 \\ \text{de área de superfície queimada por hora}$$

Para obter-se a área de superfície queimada, a área de superfície corporal (ASC) foi calculada através da fórmula de Mosteller [58], demonstrada abaixo:

$$SCT = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

Este valor foi então multiplicado pelo percentual de SCQ em números decimais para obter-se a área de superfície queimada em m².

Por exemplo: Um indivíduo com 180 cm de altura, 70 kg de peso atual, SCQ de 30%, entradas no primeiro dia 6.000 ml e saídas 2.000 ml.

$$SCT = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}} = \sqrt{\frac{180 \times 70}{3600}} = 1,871 \text{ m}^2$$

Área de superfície queimada (AQm²) = ASC x SCQ = 1,871 x 0,3 = 0,561 m²

Perda de água pela queimadura = 62 ml/m²/hora = 62 x 0,561 x 24 = 834,77 ml

Balanco hídrico = 6000 – (2000 + 834,77) = 3165,23 ml

O diagnóstico de LIN foi realizado em pacientes com suspeita de acidente em espaço fechado e queimadura facial com vibrissas nasais chamuscadas, expectoração carbonácea, rouquidão, estridor ou dispneia. A broncoscopia foi realizada para a confirmação da presença de lesões nas vias aéreas inferiores em pacientes com suspeita de LIN. Se a broncoscopia não estivesse disponível, os pacientes foram submetidos a um exame direto da orofaringe seguido por laringoscopia.

Foram realizadas revisões das anotações diárias do período de internação do paciente para detectar o diagnóstico de SDRA até o sétimo dia de internação. A SDRA foi definida e classificada segundo os critérios de Berlin [8]. As datas do diagnóstico de SDRA, assim como o início e término da ventilação mecânica, também foram registradas. Os pacientes foram acompanhados até o óbito, extubação, o momento do diagnóstico de SDRA ou o sétimo de dia de internação, o que ocorresse primeiro. As variáveis coletadas em cada visita são descritas a seguir.

3.5.1 Fluxo para triagem dos pacientes

- Verificação dos critérios de inclusão e exclusão.
- Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Caracterização da queimadura: data e hora do acidente, admissão hospitalar, admissão na UTQ, etiologia, agente, superfície corporal total (1º, 2º e 3º graus), local, presença de LIN e motivo.

3.5.2 Características basais

- Dados antropométricos: altura (cm), peso ideal predito (kg), peso real estimado ou referido (kg).
- APACHE II (pior valor nas últimas 24 horas): temperatura (°C), frequência respiratória (rpm), frequência cardíaca (bpm), pressão arterial (mmHG), escala de Glasgow, pós-operatório imediato, cirurgia de urgência, doença crônica, comorbidades, creatinina (mg/dl), leucócitos (células/mm³), hematócrito (%), pH arterial, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), FiO₂ (%), bicarbonato (mEq/L), sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L).
- ABSI: idade, gênero, SCQ, presença de queimadura de 3º grau e LIN.

3.5.3 Seguimento do dia 1 ao 7

- Disfunção orgânica: pressão arterial e vasopressores, plaquetas (mil/mm³), creatinina (mg/dl), bilirrubina total (mg/dl), relação PaO₂/FiO₂ (mmHg), escala de coma de Glasgow.
- Balanço hídrico: entradas (infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda), saídas (débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas, perda insensível de água pela queimadura).
- Transfusão de hemácias e hemoglobina do dia.
- Variáveis respiratórias e ventilação mecânica: volume corrente (ml), PEEP (cmH₂O), frequência respiratória total (rpm), pressão de platô (cmH₂O), FiO₂ (%), pH, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), HCO₃ (mmHg).
- Diagnóstico de SDRA.
- Condição vital.

3.5.4 Seguimento do dia 8 até a alta

- Data da extubação.
- Data e condição vital no desfecho da UTQ e do hospital.

3.6 Análise estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram descritos como média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartilico (ITQ), dependendo da distribuição dos dados. O teste t de *Student* foi utilizado para comparação das médias das variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney) foi aplicado para dados com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste de *qui-quadrado* e apresentadas como frequência absoluta e relativa. A incidência acumulada e tempo para início da SDRA até o sétimo dia e sobrevida em 28 dias nos dois grupos foram avaliados pela curva de Kaplan-Meier. O nível de significância utilizado foi de 5%.

A presença de associações entre potenciais fatores de risco e as variáveis dependentes (SDRA em sete dias e condição vital em 28 dias) foi apresentada como *Hazard ratio* (HR) não-ajustado e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), e foi obtida através do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em modo *Enter* (análise bivariada). A seguir, para a análise multivariada, foi utilizado o modelo hierárquico de regressão de riscos proporcionais de Cox. A regra de dez eventos por variável independente é considerada o padrão ouro para o modelo de regressão de Cox [59], entretanto, é possível utilizar uma regra de cinco a nove eventos por variável independente, mantendo níveis aceitáveis de cobertura e viés [60]. Desta forma, determinou-se que o número de variáveis máximo para as duas análises seria de seis.

Para a análise de fatores associados à SDRA no modelo hierárquico de regressão de Cox, as variáveis preditoras foram distribuídas em quatro hierarquias:

- a) Primeira hierarquia - variáveis na admissão na UTQ: idade, gênero, SCQ, presença de queimadura de 3º grau, presença de LIN e etiologia.
- b) Segunda hierarquia - variáveis relacionadas às intervenções clínicas e desfecho renal agudo durante a primeira semana: uso de droga vasopressora, transfusão de hemácias, injúria renal aguda.
- c) Terceira hierarquia - variáveis relacionadas à ventilação mecânica no primeiro dia: volume corrente, *driving pressure*, complacência estática.
- d) Quarta hierarquia - variáveis relacionadas ao balanço hídrico: BH acumulado de 24 horas e acumulado de 48 horas.

Para a análise de fatores associados ao óbito em 28 dias, as variáveis foram distribuídas em três hierarquias:

- a) Primeira hierarquia - variáveis na admissão na UTQ: idade, gênero, SCQ, presença de queimadura de 3º grau, presença de LIN e etiologia.
- b) Segunda hierarquia - variáveis relacionadas às intervenções clínicas e desfechos durante a primeira semana: uso de droga vasopressora, transfusão de hemácias, IRA e SDRA
- c) Terceira hierarquia - variáveis relacionadas ao balanço hídrico: BH acumulado de 24 horas e acumulado de 48 horas.

As variáveis ABSI, APACHE II, SOFA do dia 1 e dose média de furosemida foram retiradas da análise devido ao risco de colinearidade com as variáveis na admissão na UTQ e com a disfunção renal. A análise foi realizada utilizando-se o programa *MedCalc* para *Windows*, versão 18.2.1 (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*).

3.7 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e complementares do CNS/MS, e Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações.

3.7.1 Aprovação do Estudo

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, sob o número CAAE 44807915.0.0000.5231.

3.7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Foi solicitado consentimento por escrito ao representante legal dos pacientes elegíveis devido às suas condições clínicas que não permitiram a obtenção direta do mesmo (ventilação mecânica, sedação). A solicitação do consentimento e as informações pertinentes ao estudo fornecidas ao representante legal foram conduzidas pelos investigadores. O representante legal do paciente e o profissional de pesquisa designado para a obtenção do consentimento dataram e assinaram duas vias do TCLE, sendo uma via entregue ao representante legal do paciente e a outra arquivada com os demais documentos do estudo. Foi claramente exposto ao representante legal dos pacientes que a participação dos mesmos é voluntária, podendo retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhuma implicação na qualidade e conduta do tratamento médico subsequente.

4 ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO À REVISTA *BURNS* (Guia para autores: Anexo)

Título: Fatores de risco para a síndrome do desconforto respiratório agudo no grande queimado: estudo longitudinal prospectivo

HIGHLIGHTS

- Idade e LIN foram fatores de risco para SDRA
- Balanço hídrico não teve impacto sobre o desenvolvimento
- Variáveis ventilatórias semelhantes em pacientes com ou sem SDRA
- SDRA e SCQ foram preditoras de óbito em 28 dias

4.1 RESUMO

Introdução: A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma complicação respiratória frequente em pacientes queimados críticos e o seu desenvolvimento envolve a interação de diversos fatores de risco, modificadores e intervenções clínicas. Idade e lesão inalatória são fatores importantes no paciente queimado, entretanto, o impacto de intervenções como a ventilação mecânica, balanço hídrico (BH) e transfusão de hemácias ainda permanece obscuro.

Objetivo: O propósito deste estudo foi determinar a incidência de SDRA moderada e grave e seus fatores de risco entre variáveis demográficas relacionadas à queimadura e intervenções clínicas em pacientes queimados ventilados mecanicamente. Também avaliou fatores de risco para óbito em 28 dias.

Método: Estudo longitudinal prospectivo realizado num período de 30 meses, entre julho de 2015 e dezembro de 2017. Foram incluídos pacientes maiores que 18 anos, com lesão térmica acima de 20% ou lesão inalatória, sob ventilação mecânica. Os desfechos de interesse foram: diagnóstico de SDRA até sete dias após a admissão e óbito em 28 dias. Dados a respeito das características dos pacientes, injúria renal aguda, transfusões de hemácias, variáveis ventilatórias e balanço hídrico foram coletados. O modelo de riscos proporcionais de regressão de Cox foi utilizado para obter-se a razão de risco de cada variável independente.

Resultados: Sessenta e um pacientes foram analisados. Trinta e sete (60,66%) deles evoluíram com SDRA. Os grupos de pacientes com ou sem SDRA não apresentaram diferenças quanto à idade, sexo, superfície corporal queimada e escores prognósticos. Os fatores independentemente relacionados à ocorrência de SDRA foram idade (*Hazard ratio* [HR] = 1,04; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,02-1,06; $p < 0,001$), lesão inalatória (HR = 2,50; IC 95% 1,25-5,02; $p = 0,01$) e complacência estática (HR = 0,97; IC 95% 0,94-0,99; $p = 0,03$). Volume corrente, *driving pressure*, injúria renal aguda e BH entre os dias 1 e 7 foram semelhantes nos dois grupos. BHs acumulados de 48, 72, 96 e 168 horas também foram semelhantes. A mortalidade em 28 dias foi de 40,98% (25 pacientes). SDRA (HR = 3,63; IC 95% 1,36-9,68; $p = 0,01$) e superfície corporal queimada (HR = 1,03; IC 95% 1,02-1,05; $p < 0,001$) estiveram relacionadas ao óbito em 28 dias.

Conclusão: A SDRA foi uma complicação frequente e um fator de risco para o óbito no paciente grande queimado sob ventilação mecânica. Idade e lesão inalatória foram fatores independentes para o desenvolvimento da SDRA. Volume corrente, *driving pressure*, transfusão de hemácias, injúria renal aguda e BH não foram preditores de SDRA.

Palavras-chave: síndrome do desconforto respiratório agudo, queimadura, lesão por inalação de fumaça, balanço hídrico, fator de risco, mortalidade

4.2 INTRODUÇÃO

No ano de 2015, Tompkins [31] retratou os 70 anos de experiência no tratamento de queimados no *Massachusetts General Hospital*. No período inicial, que foi marcado por um grande incêndio ocorrido no *Cocoanut Grove Night Club* no ano de 1942, resultando em 491 óbitos e apenas 39 pacientes admitidos, a mortalidade relatada foi de 15,6% e manteve-se estável até a década de 1960. Na década seguinte, a mortalidade começou a declinar, chegando a 7% para pacientes adultos e 1% para crianças na década de 1980, após a introdução de fórmulas padronizadas para ressuscitação e de curativos com substâncias antimicrobianas compostas de prata, desbridamento e enxerto precoce. Nesse período, as intervenções clínicas e cirúrgicas combinadas, prevenção e tratamento de infecções e reabilitação passaram a ser realizados em unidades especializadas.

A SDRA é uma importante complicação respiratória em pacientes queimados. A prevalência relatada em pacientes ventilados mecanicamente variou de 32,6% a 53,2% em estudos retrospectivos [14,15] e 39,5% em um estudo prospectivo [16]. Lesão inalatória, pneumonia, transfusão de plasma fresco e idade são os fatores de risco independentes citados nesses estudos [14,16]. A SDRA eleva o tempo de ventilação mecânica e o número de disfunções orgânicas e, conseqüentemente, tem grande impacto sobre a mortalidade. Dois estudos

retrospectivos recentes demonstraram a correlação entre a classificação de Berlin e mortalidade [14,17].

A fórmula de Parkland, desenvolvida por Baxter e cols. [32], recomenda o cálculo de volume para a ressuscitação inicial baseado na SCQ e deve ser titulada para a manutenção dos sinais vitais e débito urinário de 0,5 ml/kg/hora. Entretanto, um fenômeno verificado no início dos anos 2000, chamado “*fluid creep*” [39,40], definido como ressuscitação acima da recomendada pela fórmula de Parkland, tem sido relacionado à síndrome compartimental abdominal [41] e complicações pulmonares [42]. Um inquérito investigando a prática internacional na ressuscitação inicial verificou que a fórmula de Parkland foi empregada por 69,3% dos entrevistados; a solução cristalóide preferencial foi o Ringer lactato (91,1%), seguido de solução salina (5%); 49,5% utilizavam colóides antes de 24 horas e 94,9% adotavam o débito urinário como principal indicador de sucesso, podendo ou não estar associado a outro método de monitorização hemodinâmica. Paradoxalmente, verificou-se que 55% dos entrevistados responderam fornecer volumes maiores que o inicialmente calculado, mas 70% sentiram ter oferecido a quantidade adequada [43]. Cancio e cols. [44] determinaram que SCQ e peso (associação negativa) estiveram associados à intensidade da reposição volêmica nas horas iniciais; por outro lado, evidenciaram uma distorção. Ao avaliarem o débito urinário e a relação com alterações na taxa de infusão de Ringer lactato, verificaram que 11% dos pacientes que apresentaram baixa diurese na hora anterior tiveram a taxa de infusão também reduzida; e no outro extremo, 73,2% dos pacientes com elevado débito urinário tiveram a taxa de infusão mantida ou aumentada.

A lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica também pode estar presente no paciente queimado. A *International Society for Burn Injury* recomenda uma estratégia de ventilação protetora, apesar de até o momento não existirem estudos que comprovem o seu benefício nesta subpopulação de pacientes [61]. Um ensaio clínico randomizado multicêntrico em UTI geral demonstrou superioridade de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias. Os pacientes alocados nesse grupo receberam hemácias apenas se o nível de hemoglobina fosse inferior a 7,0 g/dl, com o objetivo de manter os níveis entre 7,0 g/dl e 9,0 g/dl, e tiveram mortalidade hospitalar inferior e menos complicações pulmonares [29]. Em pacientes queimados, um estudo retrospectivo demonstrou que a estratégia restritiva foi segura, com menor mortalidade e necessidade de ventilação mecânica [30].

Grande avanço foi atingido no tratamento clínico do paciente queimado em anos recentes, mas hiatos ainda existem. Uma revisão sistemática recente encontrou 16 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e três estudos de coorte de boa qualidade avaliando a ressuscitação, apenas dois ECRs avaliando a ventilação mecânica convencional comparada à ventilação

percussiva de alta frequência, nenhum estudo de coorte sobre este assunto e nenhum ECR ou estudo de coorte sobre transfusão sanguínea [49]. O propósito deste estudo foi avaliar o impacto das características de pacientes queimados e das intervenções clínicas, entre as quais a ventilação mecânica, balanço hídrico e transfusão de hemácias, sobre o desenvolvimento da SDRA moderada e grave em sete dias da admissão na UTQ e mortalidade em 28 dias.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Pacientes, local de realização, critérios de inclusão e exclusão e aspectos éticos

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo que incluiu todos os pacientes com lesão térmica, com superfície corporal maior que 20% ou lesão inalatória, com idade superior ou igual a 18 anos, em suporte ventilatório mecânico invasivo instituído há, no máximo, 24 horas. Eles foram admitidos consecutivamente na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados (UTQ) do Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) no Hospital Universitário de Londrina, entre 1º de julho de 2015 e 31 de dezembro de 2017. Os pacientes foram excluídos se: diagnóstico de SDRA na admissão na UTQ, período de internação inferior a 24 horas, óbito em menos de 24 horas, paciente readmitido na unidade, ventilação mecânica invasiva com duração menor que 24 horas ou paciente admitido com tempo de queimadura maior que sete dias. O desfecho primário foi a incidência de SDRA em sete dias e o secundário foi sobrevida em 28 dias e tempo de hospitalização.

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e complementares do CNS/MS, e Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações. Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, sob o número CAAE 44807915.0.0000.5231. Foi solicitado consentimento por escrito ao representante legal dos pacientes elegíveis devido às suas condições clínicas que não permitiram a obtenção direta do mesmo (ventilação mecânica, sedação).

4.3.2 Descrição dos cuidados no CTQ

Os pacientes recebem uma avaliação inicial na sala de pronto-atendimento, juntamente com a ressuscitação volêmica inicial e desbridamento das lesões, bem como procedimentos invasivos, como acesso venoso, cateter urinário e enteral, quando indicados. O cálculo da superfície corporal queimada (SCQ) é realizado segundo a tabela de Lund e Browder [50] e

definido por um cirurgião plástico experiente no atendimento a pacientes queimados. O cálculo do volume de ressuscitação fluida é realizado usando a fórmula de Brooke modificada [51]. A decisão sobre necessidade de cuidados intensivos é tomada pelo cirurgião plástico e médico intensivista em serviço. Nos casos com suspeita de LIN, após avaliação inicial, na presença de edema ou formação de bolhas durante o exame laringoscópico, os pacientes são submetidos à intubação orotraqueal preventiva. A intubação orotraqueal e ventilação mecânica são indicadas na presença ou antecipação de lesão por inalação com dispneia. Heparina inalatória é utilizada nos pacientes que apresentam LIN.

Na admissão na UTI, todos os pacientes têm a altura mensurada e o peso ideal calculado segundo a fórmula [52]:

$$\text{Homens: Peso ideal (kg)} = 50 + 2,3 \{[\text{altura (centímetros)} \times 0,394] - 60\}$$

$$\text{Mulheres: Peso ideal (kg)} = 45,5 + 2,3 \{[\text{altura (centímetros)} \times 0,394] - 60\}$$

Rotineiramente, o modo ventilatório utilizado é o ciclado a volume e o volume corrente empregado durante a ventilação mecânica é calculado para cada paciente em 6 ml/kg de peso ideal.

As trocas diárias de curativo são realizadas com a aplicação de sulfadiazina de prata a 1% e utilização de ácidos graxos essenciais ou de curativos contendo prata. Se o paciente puder ser transportado para o centro cirúrgico, as trocas de curativo são realizadas sob anestesia geral; caso contrário, ocorrem no leito da UTI, sob analgesia endovenosa. Enxertos de pele são providenciados assim que o quadro clínico e hemodinâmico é restabelecido e a infecção, se existir, estiver sob controle. Em geral, uma SCQ de 10% a 15% é enxertada em uma única sessão. Em casos de áreas de SCQ maiores, os enxertos ocorrem em mais de uma sessão.

A indicação de transfusão de concentrado de hemácias fica a critério dos médicos intensivistas e dos cirurgiões plásticos. Em condições em que não há choque hemorrágico, a avaliação é diária e o gatilho para a transfusão é de uma dosagem de hemoglobina inferior a 7 mg/dl em pacientes estáveis hemodinamicamente, que não devem ser submetidos à excisão cirúrgica da área queimada ou enxerto de pele. Para aqueles pacientes nos quais um procedimento cirúrgico é programado, o gatilho para a transfusão é de 10 mg/dl de hemoglobina, e ela é realizada no período vespertino anterior à data da cirurgia. Seguindo o procedimento, uma nova mensuração é executada seis horas após a readmissão na UTQ.

4.3.3 Variáveis, definições e acompanhamento

Os dados foram coletados utilizando os registros de prontuário dos pacientes. Na admissão na UTI foram anotados: dados de identificação (nome, número do registro, número da internação), características demográficas (idade e gênero), presença de doenças crônicas, data da intubação orotraqueal, data e diagnóstico da admissão hospitalar, data e diagnóstico da admissão na UTI. Os seguintes dados relacionados à queimadura foram registrados: data da lesão, SCQ, presença de áreas queimadas de terceiro grau, agente acelerante associado à queimadura, condição em que ocorreu a queimadura. Ainda nas primeiras 24 horas da admissão na UTQ, foram coletados dados clínicos e laboratoriais necessários para o cálculo dos escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) [53], *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) [54] e *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) [55]. Para a definição de disfunção renal utilizou-se o critério *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [56]. Foram registradas a dose e data da administração de concentrado de hemácias e furosemida, volume corrente (ml), pressão positiva expiratória final (*positive end expiratory pressure/PEEP* - cmH₂O), frequência respiratória total (rpm), pressão de platô (cmH₂O), fração inspirada de oxigênio (FiO₂ - %), pH, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂ - mmHg), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂ - mmHg), bicarbonato (HCO₃ - mmHg), data da extubação e condição vital aos 28 dias.

O balanço hídrico foi calculado subtraindo-se as saídas (débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise, outras perdas por drenos e sondas e perda de água livre pela área queimada) das entradas (infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda). A perda insensível de água através da queimadura foi calculada através da fórmula [57]:

$$\text{Perda insensível de água pela queimadura} = 62 \text{ ml/m}^2 \\ \text{de área de superfície queimada por hora}$$

Para obter-se a área de superfície queimada, a área de superfície corporal (ASC) foi calculada através da fórmula de Mosteller [58], demonstrada abaixo:

$$SCT = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

Este valor foi então multiplicado pelo percentual de superfície corporal queimada (SCQ) em números decimais para obter-se a área de superfície queimada em m².

Por exemplo: Um indivíduo com 180 cm de altura, 70 kg de peso atual, SCQ de 30%, entradas no primeiro dia 6.000 ml e saídas 2.000 ml.

$$SCT = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}} = \sqrt{\frac{180 \times 70}{3600}} = 1,871 \text{ m}^2$$

Área de superfície queimada (AQm²) = ASC x SCQ = 1,871 x 0,3 = 0,561 m²

Perda de água pela queimadura = 62 ml/m²/hora = 62 x 0,561 x 24 = 834,77 ml

Balanço hídrico = 6000 – (2000 + 834,77) = 3165,23 ml

O diagnóstico de LIN foi realizado em pacientes com suspeita de história de acidente em espaço fechado e queimadura facial com vibrissas nasais chamuscadas, expectoração carbonácea, rouquidão, estridor ou dispneia. A broncoscopia foi feita para a confirmação da presença de lesões nas vias aéreas inferiores em pacientes com suspeita de LIN. Se a broncoscopia não estivesse disponível, os pacientes seriam submetidos a um exame direto da orofaringe seguido por laringoscopia.

Foram realizadas revisões das anotações diárias do período de internação do paciente para detectar o diagnóstico de SDRA até o sétimo dia de internação. A SDRA foi definida e classificada segundo os critérios de Berlin [8]. As datas do diagnóstico de SDRA, assim como o início e término da ventilação mecânica, também foram registradas. Os pacientes foram acompanhados até o óbito, extubação, o momento do diagnóstico de SDRA ou sétimo dia de internação, o que ocorresse primeiro.

4.3.4 Análise estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram descritos como média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (ITQ), dependendo da distribuição dos dados. O teste t de *Student* foi utilizado para comparação das médias das variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney) foi aplicado para dados com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste de *qui-quadrado* e foram apresentadas como frequência absoluta e relativa. A incidência acumulada e tempo para início da SDRA até o sétimo dia e sobrevivida em 28 dias nos dois grupos foram avaliados pela curva de Kaplan-Meier. O nível de significância utilizado foi de 5%.

A presença de associações entre potenciais fatores de risco e as variáveis dependentes (SDRA em sete dias e condição vital em 28 dias) foi apresentada como *Harzard ratio* (HR)

não-ajustado e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), e foi obtida através do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em modo *Enter* (análise bivariada). A seguir, para a análise multivariada, foi utilizado o modelo hierárquico de regressão de riscos proporcionais de Cox. A regra de dez eventos por variável independente é considerada o padrão ouro para o modelo de regressão de Cox [59], entretanto, é possível utilizar uma regra de cinco a nove eventos por variável independente mantendo níveis aceitáveis de cobertura e viés [60]. Desta forma, determinou-se que o número de variáveis máximo para as duas análises seria de seis.

Para a análise de fatores associados à SDRA no modelo hierárquico de regressão de Cox, as variáveis preditoras foram distribuídas em quatro hierarquias:

- a) Primeira hierarquia - variáveis na admissão na UTI: idade, gênero, SCQ, presença de queimadura de 3º grau, presença de lesão inalatória e etiologia.
- b) Segunda hierarquia - variáveis relacionadas às intervenções clínicas e desfecho renal agudo durante a primeira semana: uso de droga vasopressora, transfusão de hemácias, injúria renal aguda.
- c) Terceira hierarquia - variáveis relacionadas à ventilação mecânica no primeiro dia: volume corrente, *driving pressure*, complacência estática.
- d) Quarta hierarquia - variáveis relacionadas ao balanço hídrico: BH acumulado de 24 horas e acumulado de 48 horas.

Para a análise de fatores associados ao óbito em 28 dias, as variáveis foram distribuídas em três hierarquias:

- a) Primeira hierarquia - variáveis na admissão na UTI: idade, gênero, SCQ, presença de queimadura de 3º grau, presença de lesão inalatória e etiologia.
- b) Segunda hierarquia - variáveis relacionadas às intervenções clínicas e desfechos durante a primeira semana: uso de droga vasopressora, transfusão de hemácias, injúria renal aguda e SDRA.
- c) Terceira hierarquia - variáveis relacionadas ao balanço hídrico: BH acumulado de 24 horas e acumulado de 48 horas.

As variáveis ABSI, APACHE II, SOFA do dia 1 e dose média de furosemida foram retiradas da análise devido ao risco de colinearidade com as variáveis na admissão na UTI e com a disfunção renal. A análise foi realizada utilizando-se o programa *MedCalc* para *Windows*, versão 18.2.1 (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*).

4.4 RESULTADOS

4.4.1 Características da amostra de estudo à admissão na UTI, intervenções clínicas e desfechos, segundo a presença de SDRA

No período de estudo, 135 pacientes adultos com SCQ maior que 20% ou LIN, sob ventilação mecânica, foram admitidos na UTQ. Sete pacientes foram excluídos devido à internação inferior a 24 horas, oito pacientes devido à reinternação, oito pacientes por óbito ocorrido antes de 24 horas, 14 pacientes por duração da ventilação mecânica inferior a 24 horas, 14 pacientes por SDRA na admissão, 23 pacientes por queimadura ocorrida há mais de sete dias da admissão na UTI. Restaram 61 pacientes para a análise (Figura 1).

Trinta e sete pacientes (60,66%) da amostra evoluíram com SDRA. O tempo médio para evolução com esse diagnóstico foi de 4,84 (DP: 2,6) dias após a queimadura. Pacientes jovens e do sexo masculino foram predominantes. Entretanto, os pacientes que evoluíram sem SDRA eram ainda mais jovens (mediana idade: 30 [ITQ: 24 - 42,5] *versus* 43 [ITQ: 32,75 - 59,5] anos, $p=0,011$), mais altos (mediana altura: 175,5 [ITQ: 169,5 - 182] *versus* 169 [ITQ: 163 - 176] centímetros, $p=0,016$) e com maior peso ideal calculado pela altura (mediana peso: 71 [ITQ: 64,5 - 77] *versus* 64 [ITQ: 58,5 - 71] kilogramas, $p=0,014$) que os pacientes com SDRA. No entanto, não houve diferenças na frequência do gênero masculino, peso real estimado, índice de massa corpórea e área de superfície corpórea. As características da queimadura (SCQ, ASCQ, presença de queimadura de terceiro grau, etiologia, agente acelerante e motivo do acidente) foram semelhantes nos dois grupos, apenas a frequência de lesão inalatória foi maior no grupo de pacientes com SDRA (7 [59,5%] *versus* 22 [29,2%], $p=0,022$). Predominaram os acidentes domésticos, de etiologia térmica e por álcool. O ABSI foi o único escore prognóstico em que se verificou diferença em pacientes sem e com SDRA (mediana: 6 [ITQ: 5 - 7] *versus* 7 [ITQ: 6 - 8], $p=0,026$). APACHE II e SOFA à admissão não apresentaram diferenças. A relação PaO_2/FiO_2 à admissão na UTI foi semelhante em pacientes sem SDRA comparados aos que tiveram esse diagnóstico (mediana: 301 [ITQ: 225 - 347] *versus* 221 [ITQ: 182,5 - 320], $p=0,125$) (Tabela 1).

Entre as intervenções clínicas avaliadas (tempo de ventilação mecânica, frequência de uso de concentrado de hemácias, dose mediana de concentrado de hemácias, frequência de uso de furosemida e dose mediana de furosemida), não houve diferenças entre os grupos de comparação. A frequência de IRA apresentou tendência a ser menor em pacientes sem SDRA (11 [45,83%] *versus* 25 [67,57%], $p=0,092$), assim como os tempos de permanência na UTI e hospitalar. A mortalidade no desfecho da UTI (7 [29,2%] *versus* 24 [64,9%],

p=0,007) em 28 dias (5 [20,8%] versus 20 [54,1%], p=0,011) e no desfecho hospitalar (8 [33,3%] versus 24 [64,9%], p=0,017) foi menor entre pacientes sem SDRA (Tabela 2).

As variáveis ventilatórias coletadas entre o primeiro e o sétimo dia de acompanhamento (volume corrente, PEEP, pressão de platô e *driving pressure*) (Figuras 1, 2 e 4) foram semelhantes entre os dois grupos de pacientes (Tabela 3). A única diferença encontrada foi na complacência estática no quinto e sexto dias de acompanhamento, que foram maiores nos pacientes sem SDRA (Figura 3). O BH diário entre o primeiro e o sétimo dia e o BH acumulado em 24, 48, 72, 96 e 168 horas de observação não foram diferentes entre os grupos (Tabela 4) (Figuras 5 e 6).

4.4.2 Análise bivariada e modelo hierárquico final de regressão de riscos proporcionais de Cox para fatores de risco para SDRA

À análise bivariada, a hierarquia de variáveis à admissão na UTI demonstrou que a idade (HR = 1,02, IC 95% 1,01 - 1,04, p=0,009) e queimadura química (HR = 7,80, IC 95% 1,04 - 58,24, p=0,045) estiveram associadas à evolução com SDRA, e a presença de lesão inalatória foi marginalmente significativa (HR = 1,90, IC 95% 0,98 - 3,67, p=0,058). Superfície queimada, presença de queimadura de terceiro grau e gênero masculino não estiveram associados à SDRA. A hierarquia de variáveis relacionadas às intervenções clínicas e desfecho demonstrou que a necessidade de concentrado de hemácias reduziu o risco para SDRA (HR = 0,47, IC 95% 0,24 - 0,92, p=0,027). A necessidade de vasopressor durante a primeira semana de observação e a injúria renal aguda não foram fatores associados à SDRA. Nas duas hierarquias seguintes, tanto o balanço hídrico acumulado quanto as variáveis ventilatórias não tiveram associação com SDRA.

O modelo hierárquico final de regressão de riscos proporcionais de Cox demonstrou os fatores independentemente associados à SDRA. Na primeira hierarquia, para cada ano de idade adicional o risco aumentou em 4% (HR = 1,04, IC 95% 1,02 - 1,06, p<0,001), e a presença de lesão inalatória aumentou o risco em 2,5 vezes (HR = 2,50, IC 95% 1,24 - 5,02, p=0,010). Na quarta hierarquia, para cada elevação de 1 ml/cmH₂O na complacência estática, o risco reduziu em 3% (HR = 0,97, IC 95% 0,94 - 0,99, p=0,030). Nenhuma das variáveis da segunda e terceira hierarquias foram retidas no modelo.

4.4.3 Características da amostra de estudo à admissão na UTI, intervenções clínicas e desfechos, segundo óbito em 28 dias

O percentual médio de SCQ foi maior nos pacientes que não sobreviveram aos 28 dias quando comparados aos que sobreviveram (23,82 [DP: 12,86] *versus* 40 [DP: 18,67], $p < 0,001$), e de maneira correlata (ρ de *Spearman* = 0,98, $p < 0,001$) a área de superfície queimada em m^2 (0,46 [DP: 0,26] *versus* 0,79 [DP: 0,37], $p < 0,001$). Os pacientes que não sobreviveram tinham idades semelhantes aos que sobreviveram. As frequências do gênero masculino, altura, peso e IMC também não foram diferentes entre os grupos. Presença de lesão inalatória, queimadura de terceiro grau, etiologia, agente acelerante e motivo também foram semelhantes entre os grupos. As etiologias térmicas por álcool seguido de incêndio e devido à acidente de trabalho foram mais frequentes. A presença de droga vasopressora no momento da admissão foi maior no grupo de pacientes não sobreviventes (18 [50%] *versus* 19 [76%], $p = 0,042$). Dentre os escores prognósticos, mediana de ABSI (6 [ITQ: 5 - 7] *versus* 8 [ITQ: 7 - 9], $p < 0,001$), média de APACHE II (17,08 [DP: 7,27] *versus* 22,28 [DP: 10,31], $p = 0,024$) e média de SOFA (6,83 [DP: 3,05] *versus* 8,4 [DP: 3,28], $p = 0,060$) foram maiores entre os pacientes que não sobreviveram (Tabela 6).

O tempo de ventilação mecânica nos 28 dias de observação foi maior nos pacientes sobreviventes (mediana; 21 [ITQ: 11 - 28] *versus* 11 [ITQ: 6,75 - 16,25] dias, $p = 0,003$), indicando que esses pacientes não sobreviventes apresentaram mortalidade precoce. A frequência de uso de concentrado de hemácias, a dose mediana de concentrado de hemácias e a frequência de uso de diurético não foram diferentes entre os dois grupos. As frequências de SDRA e IRA foram elevadas nos dois grupos, mas a diferença na frequência de SDRA atingiu significância estatística (sobreviventes 17 [47,2%] *versus* não sobreviventes 20 [80%], $p = 0,011$), enquanto a frequência de IRA foi semelhante nos dois grupos. A mediana de permanência na UTI e hospitalar de pacientes não sobreviventes foi de 11 dias (ITQ: 6,75 - 16). A mediana de permanência na UTI e no hospital de pacientes que sobreviveram foi de 28 dias (ITQ: 14,5 - 38) e 36 dias (ITQ: 28 - 49), respectivamente (Tabela 7). O BH diário entre o primeiro e sétimo dia de observação e o BH acumulado de 24, 48, 72, 96, e 168 horas não foram diferentes entre sobreviventes e não sobreviventes, exceto pela média do BH no segundo dia (1927,82 [DP: 1512,56] *versus* 1016,15 [DP: 1999,60] litros, $p = 0,047$) (Tabela 8).

4.4.4 Análise bivariada e modelo hierárquico final de regressão de riscos proporcionais de Cox para fatores de risco para óbito em 28 dias

Dentre as três hierarquias inseridas na análise bivariada, apenas a SCQ (HR = 1,03, IC 95% 1,01 - 1,05, p=0,001) e a presença de SDRA (HR = 3,39, IC 95% 1,27 - 9,05, p=0,015) estiveram associadas ao óbito em 28 dias. E esses dois fatores foram os únicos independentemente associados ao óbito. O acréscimo de 1% na superfície corporal queimada aumentou em 3% o risco de óbito (HR = 1,03, IC 95% 1,02 - 1,05, p<0,001), enquanto a presença de SDRA aumentou esse risco em mais de três vezes (HR = 3,63, IC 95% 1,36 - 9,68, p=0,010) (Tabela 9).

4.5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que uma significativa proporção de pacientes grandes queimados evoluiu com o diagnóstico de SDRA e que os principais fatores de risco foram: idade e presença de LIN. A SDRA contribuiu para o aumento da mortalidade em 28 dias, assim como a SCQ. Consideramos pontos positivos em nosso estudo: o desenho prospectivo, ausência de perdas de dados dos pacientes e a busca pelos principais fatores de risco que trouxessem impacto sobre a SDRA relacionada à queimadura, incluindo as intervenções clínicas ao longo de sete dias da admissão. Essas intervenções foram o uso de diurético e a frequência de IRA, uso e dose de concentrado de hemácias, variáveis de mecânica respiratória e o seu comportamento, e o BH que incluiu uma forma alternativa para estimar as perdas de fluidos pela queimadura indicada na literatura recente [57]. Por outro lado, nossa pequena amostra traz limitações como: baixo poder estatístico e estimativa do tamanho de efeito aumentada; validade externa reduzida devido ao modelo de centro único; e, finalmente, o BH acumulado foi menor que o esperado e a rigorosa adesão à recomendação de ventilação protetora não foi antecipada. Além disso, infecção e sepse não foram investigadas.

Estudamos o efeito dos fatores predisponentes e modificadores relacionados ao indivíduo (idade, gênero, características da queimadura, presença de LIN), além das intervenções clínicas (parâmetros ventilatórios, transfusão de hemácias, BH) que podem potencializar o desenvolvimento da SDRA e o impacto desta sobre a mortalidade. O modelo de insultos inflamatórios múltiplos para o desenvolvimento da SDRA demonstra a presença de uma reação em cadeia entre fatores genéticos predisponentes, fatores modificadores (sepse, trauma, choque, pneumonia) e um terceiro fator representado pelas intervenções clínicas nesses indivíduos, tais como: VM inapropriada, estratégia liberal de transfusão sanguínea e BH elevado [4]. Em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico com 5.584 pacientes,

incluindo pacientes queimados, um escore preditor de SDRA (*Lung Injury Prediction Score - LIPS*), abrangendo fatores clínicos predisponentes e modificadores, foi proposto e validado [62]. Nele, 26% dos pacientes com LIN evoluíram com SDRA e foi a condição predisponente com a maior frequência da síndrome. Mais tarde, o LIPS foi utilizado para a identificação de pacientes sob risco em um ensaio clínico randomizado multicêntrico, que investigou o papel da aspirina na prevenção da SDRA [63]. Todos os pacientes receberam um checklist para a prevenção de SDRA, que incluiu entre outros: VM protetora, terapia hídrica restritiva após a ressuscitação inicial e estratégia restritiva de transfusão de hemácias. O resultado do ensaio clínico foi negativo, possivelmente devido à baixa frequência de SDRA, que foi de apenas 9,5%, muito menor que a esperada de 18% e pacientes menos graves que o antecipado [64].

Encontramos uma elevada frequência de SDRA moderada e grave, segundo a definição de Berlin [8], com rápida evolução (tempo médio de 4,84 dias). Pouco mais de 60% dos pacientes evoluíram com a síndrome até o sétimo dia da admissão na UTI. Dancey e cols. [15] analisaram retrospectivamente 126 pacientes sob VM e verificaram uma prevalência de 53,6% e tempo para o diagnóstico de 6,9 dias, segundo o Consenso Americano-Europeu [7]. Um estudo mais recente avaliou retrospectivamente 891 pacientes ventilados mecanicamente e verificou uma frequência de 28,7% de pacientes com SDRA moderada e grave, segundo a definição de Berlin. Na comparação com os critérios do Consenso Americano-Europeu, a definição de Berlin estratificou a severidade da doença de maneira mais adequada em pacientes mais graves e excluiu pacientes com doença mínima [65]. Pneumonia e sepse hospitalar são fatores frequentemente associados à SDRA [14,62,65], porém, esses diagnósticos não foram investigados em nosso estudo, e sua ocorrência pode ter contribuído para a elevada frequência de SDRA.

A idade é um fator relevante para diversos desfechos clínicos, incluindo a SDRA [15], devido à fragilidade e menor reserva orgânica. Em um estudo comparativo entre pacientes militares e civis americanos, a cada ano adicional a probabilidade de SDRA aumentou em 2% para os pacientes civis, que eram em média 20 anos mais velhos que os pacientes militares [66]. Na investigação de Sine e cols., a idade média aumentou paralelamente à gravidade, segundo a definição de Berlin, e foi um fator independentemente associado. A cada ano adicional a probabilidade aumentou em 3% [65]. No presente estudo, os pacientes com SDRA eram mais velhos e a cada ano adicional o risco aumentou em 4%, concordante com outras investigações.

O diagnóstico de LIN foi realizado em pacientes com suspeita de lesão e confirmados por broncoscopia ou exame direto. Em nosso estudo, o risco de SDRA foi 2,5 vezes maior se houvesse a presença de LIN. Alguns investigadores encontraram aumento da probabilidade

de SDRA na presença de LIN [66,67], por outro lado, outros autores não confirmaram essa associação [16,65,68]. A definição diagnóstica de LIN ainda é imprecisa, visto que muitos autores defendem a realização de broncoscopia e de exames histopatológicos. Além disso, não existe uma clara classificação e estratificação das lesões [69]. Uma avaliação para o diagnóstico, baseado em um escore composto de três fatores clínicos e um por visualização direta no momento da intubação orotraqueal ou broncoscopia, não provou ser útil para o diagnóstico da LIN e não teve correlação com a SDRA [16]. Ikonomidis e cols. [70] propuseram um diagnóstico padronizado, mas em um protocolo complexo envolvendo broncoscopia e até três exames endoscópicos da hipofaringe, sendo pouco factível em locais com recursos limitados. A diversidade de definições para esse diagnóstico pode ser uma das razões para a discordância nos resultados no que se refere à associação entre LIN e SDRA.

O risco estimado de injúria pulmonar relacionada à transfusão (*TRALI -transfusion related lung injury*) é da ordem de 1 caso para 5.000 unidades (UI) de concentrado de hemácias [71]. Em uma coorte com 291 pacientes jovens, militares americanos e ventilados mecanicamente, a prevalência de SDRA moderada e grave foi de 26,5%, a dose média de concentrado de hemácias foi de 4,1 UI para pacientes com SDRA moderada e de 1,4 para pacientes com a forma grave. Mas o número de unidades de hemácias transfundidas não foi um fator independente para SDRA [14]. Em nossa amostra de pacientes, o risco para evolução com SDRA foi reduzido, mas esse fator não foi retido no modelo final de regressão hierárquica de Cox. A dose mediana de concentrado de hemácias transfundidas no período de investigação foi de duas unidades para os dois grupos de pacientes, e houve uma tendência à menor frequência de transfusão de concentrado de hemácias em pacientes que evoluíram com SDRA. Os pacientes foram acompanhados até o óbito, alta da UTQ ou evolução com SDRA. Talvez esse curto período de observação (média de 4,85 dias) nos pacientes com SDRA tenha sido um dos motivos para esse resultado.

O mais recente *Practice Guidelines*, publicado pela *International Society for Burn Injury* (ISBI), recomenda o uso de uma estratégia de ventilação protetora em pacientes com pulmões normais [61]. Embora a sociedade reconheça que pacientes queimados abrangem uma subpopulação singular devido à LIN, que existe uma possível alteração da complacência da caixa torácica e que a melhor abordagem ventilatória ainda permanece a ser definida, a instituição afirma ser prudente assumir que a lesão pulmonar associada à VM ocorra em pacientes queimados. No presente estudo, o volume corrente, pressão de platô e *driving pressure* no primeiro dia foram semelhantes nos dois grupos e não tiveram impacto sobre o risco de SDRA. Porém, mesmo seguindo rigorosamente as recomendações de VM protetora para todos os pacientes, a frequência de SDRA foi elevada. Apesar disso,

pensamos que essa estratégia aumenta a segurança no paciente queimado com LIN. Essa prática rigorosa não foi verificada por Chung e cols. [72], que verificaram ampla variação na prática clínica em um inquérito realizado em 74 centros especializados americanos.

A variável ventilatória com resultado significativo foi a complacência estática no primeiro dia, quando para cada elevação de 1 cmH₂O houve a redução do risco de SDRA em 3%. Segundo a definição de Berlin [8], apenas a alteração radiológica bilateral, a presença de um fator de risco até sete dias prévios ao diagnóstico e a relação PaO₂/FiO₂ determinam a SDRA. A redução da complacência estática é uma característica da patologia, mas não faz desta um critério definidor. Interrogamos, então, se existiria injúria pulmonar, mas sem representação radiológica e de oxigenação, e se um volume corrente inferior a 6 ml/kg de peso teria efeito adicional, como no estudo proposto por Simonis e cols. [73] em um ensaio clínico ainda em andamento, que investiga o potencial preventivo de um volume corrente de 4 ml/kg a 6 ml/kg. No que se refere ao diagnóstico precoce da injúria pulmonar, na ausência de critérios definidores, muitos biomarcadores têm sido investigados. Tokarik e cols. [74] investigaram a correlação entre o peptídeo natriurético atrial e a fração respiratória do SOFA em 22 pacientes queimados sob VM, seguindo as recomendações de ventilação protetora. Neste estudo, o peptídeo natriurético atrial se correlacionou com o escore respiratório do SOFA no sétimo dia após a queimadura, porém o seu valor preditivo seria mais útil se a correlação ocorresse antes do diagnóstico de SDRA. Recentemente, Afshar e cols. [75] verificaram que a fração A2 do fator de von Willebrand mensurado no primeiro dia da queimadura foi preditora de SDRA, com uma razão de chance de 7,72 e IC 95% de 1.6 a 20.2 (p= 0.01), e o valor preditivo positivo foi de 78,4% e negativo de 91,2%. Os autores também propuseram um modelo de predição que inclui três variáveis clínicas como idade, SCQ e a presença de lesão inalatória.

O efeito hemodinâmico e sobre o BH da VM com pressão positiva é bem conhecido. O aumento da pressão intratorácica causa redução do retorno venoso e consequente redução do débito cardíaco. A baixa taxa de filtração glomerular e aumentada atividade da renina reduzem o débito urinário, o que pode ser interpretado como sugestão para intensificação da ressuscitação hídrica [76]. Mackie e cols. [76] avaliaram retrospectivamente 186 pacientes com ou sem LIN e com ou sem VM, e o desfecho primário foi o BH acumulado. Os pacientes ventilados mecanicamente, independente da presença de lesão inalatória, apresentaram BH acumulado nos dias 3 e 7 de aproximadamente 23 e 34 litros, respectivamente, contra 13 litros de pacientes sem VM. O BH acumulado médio nos dias 3 e 7, em nossa amostra, foi inferior ao relatado por Mackie e cols. com 4,3 e 9,4 litros, respectivamente, e tanto o BH diário quanto o acumulado não estiveram associados à SDRA.

O BH pode ser avaliado com base no peso diário: a perda ou ganho de peso de um dia para o outro deve representar de maneira fidedigna o BH. Porém, em locais com recursos limitados, não é a regra a presença de balança que suporte pacientes muito obesos, seja precisa o suficiente para detectar pequenas diferenças de peso e desenhada para utilização em pacientes críticos, sedados e ventilados mecanicamente. Além disso, a perda de água livre através da área queimada não é desprezível e deve ser contabilizada. A estimativa dessa perda foi proposta por alguns autores na década de 1970 [77–79], com resultados divergentes, e utilizada em estudos recentes [76,80] para o cálculo do BH. Recentemente, Busche e cols. [57] utilizaram um moderno evaporímetro digital e relataram uma perda de 62 ml/m²/hora para queimaduras do 2º grau profundas. Esse valor foi menor que o relatado previamente e determinou ainda as diferenças entre queimaduras mais ou menos profundas, com ou sem curativo biológico e após o enxerto de pele. Em nosso estudo, o índice encontrado por Busche e cols. [57] foi o escolhido, devido ao rigor metodológico e por incluir pacientes até 24 horas da queimadura.

A mortalidade hospitalar foi de 52,46% e, em 28 dias, de 40,98%. Foram elevadas, se comparadas com a sobrevida prevista pelo ABSI entre 80% a 90% [55]. Deve ser levado em consideração que o ABSI foi um score desenvolvido para avaliar o CTQ integralmente. No presente estudo foram incluídos exclusivamente os pacientes graves admitidos na UTQ, ou seja, uma população diferente daquela utilizada para a validação do score. Além disso, a mortalidade prevista pelo ABSI pode não ser calibrada para países com recursos limitados em virtude de diferenças nas práticas clínicas em relação a países de elevada renda. Os pacientes que foram a óbito eram mais graves, segundo os scores ABSI e APACHE II, e com maior frequência de uso de vasopressores. A frequência de uso de furosemida foi semelhante nos dois grupos, mas a dose utilizada por pacientes não sobreviventes foi significativamente maior, o que poderia explicar o fato de o BH acumulado ser análogo nos dois grupos, porém sem aumento da frequência de IRA. Verificamos, em nossa amostra, um aumento de 3% no risco de óbito a cada ponto percentual de SCQ e de 3,63 vezes na presença de SDRA. Belenkiy e cols. [14] constataram um aumento na probabilidade de óbito da ordem de 4,42 e 9,52 vezes para SDRA moderada e grave, respectivamente, e também foram relevantes a SCQ e idade para esse desfecho. Campos e cols. [81] avaliaram 163 pacientes queimados em busca de fatores de risco para óbito. A SCQ, tentativa de suicídio e o balanço hídrico acumulado foram os fatores independentemente associados. A SDRA não foi investigada, porém, a relação PaO₂/FiO₂ mediana foi de 160 mmHg (ITQ: 92 - 219) em pacientes não sobreviventes contra 289 mmHg (ITQ: 211 - 340) nos sobreviventes, indicando disfunção orgânica respiratória. No estudo de Dancey e cols. [15] não se observou impacto da presença de SDRA sobre a mortalidade, porém a SDRA foi definida segundo o

Consenso Americano-Europeu e justifica o óbito devido à disfunção orgânica múltipla e não somente à insuficiência respiratória.

Smolle e cols. [33] revisaram a tendência epidemiológica de queimaduras em várias regiões no mundo. Os autores observaram uma tendência global de redução na incidência e mortalidade, principalmente em países de renda muito elevada, que totalizaram 69% dos estudos incluídos no trabalho. Nenhum estudo brasileiro foi incluído, mas em países como a China não foi possível detectar nenhuma tendência de melhora ou piora. Santos e cols. [35] extraíram dados do DATASUS no período entre 2000 e 2014 e avaliaram as taxas de hospitalização e mortalidade brasileiras. A mortalidade foi de 8,1%, que se manteve estável ao longo dos anos. Os estados da Bahia e Paraná foram os que apresentaram a maior mortalidade hospitalar (29,7% e 22,1%, respectivamente) e ajustada para a idade (34,1% e 23,3%, respectivamente). Por outro lado, Citron e cols. [82], num método semelhante através da extração de dados do DATASUS entre 2008 e 2014, verificaram que o acesso aos CTQs correlacionou-se à renda per capita. De fato, no estado do Paraná, a taxa de admissão é uma das maiores no Brasil, entre 76,72 a 201,85 admissões por 100.000 habitantes, com a menor mortalidade fora do hospital (54,14%). No outro extremo, o estado do Amazonas tem a menor taxa de admissão e maior mortalidade fora do hospital (99,73%). Esses dados podem indicar que o maior acesso de pacientes a um serviço especializado no estado do Paraná deve estar relacionado à maior mortalidade hospitalar quando comparado a outros estados brasileiros. Além disso, o CTQ no Hospital Universitário de Londrina é o único centro especializado que conta com UTQ própria no estado. Muitos pacientes são referenciados e os mais graves acabam sendo transferidos. Apenas 37,7% dos pacientes incluídos na amostra foram admitidos na UTQ no mesmo dia do acidente, e o restante dos pacientes foi admitido após o período crucial de ressuscitação.

Concluimos que nessa população de pacientes críticos queimados, com SCQ maior que 20% ou lesão inalatória e ventilados mecanicamente, a incidência de SDRA moderada e grave foi elevada. Para cada ano de idade adicional, o risco para SDRA aumentou em 4%, e a presença de lesão inalatória ampliou o risco em 2,5 vezes. Nenhuma intervenção clínica esteve relacionada ao risco de SDRA, e o BH e as variáveis ventilatórias foram semelhantes nos dois grupos de pacientes. Além da SDRA, a SCQ também foi um fator de risco para o óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Tompkins RG. Survival From Burns in the New Millennium. *Ann Surg* 2015;261:263–8. doi:10.1097/SLA.0000000000000623.
- [2] Belenkiy SM, Buel AR, Cannon JW, Sine CR, Aden JK, Henderson JL, et al. Acute respiratory distress syndrome in wartime military burns: application of the Berlin criteria. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:821–7. doi:10.1097/TA.0b013e3182aa2d21.
- [3] Dancey DR, Hayes J, Gomez M, Schouten D, Fish J, Peters W, et al. ARDS in patients with thermal injury. *Intensive Care Med* 1999;25:1231–6. doi:10.1007/PL00003763.
- [4] Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. *Burns* 2005;31:263–8. doi:10.1016/j.burns.2004.11.003.
- [5] Bordes J, Lacroix G, Esnault P, Goutorbe P, Cotte J, Dantzer E, et al. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns* 2014;40:562–7. doi:10.1016/j.burns.2014.03.004.
- [6] Baxter CR, Shires T. Physiological Response To Crystalloid Resuscitation of Severe Burns. *Ann N Y Acad Sci* 1968;150:874–94. doi:10.1111/j.1749-6632.1968.tb14738.x.
- [7] Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation: “pushing the pendulum back”. *J Trauma* 2000;49:567–8.
- [8] Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, Round KA, Blayney CB, Carrougner GJ, et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns* 2004;30:464–6. doi:10.1016/j.burns.2004.01.021.
- [9] Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, Possenti PP, Pineau M, D’Aiuto M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma* 2000;49:387–91.
- [10] Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: A multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:622–8. doi:10.1097/01.sla.0000252572.50684.49.
- [11] Greenhalgh DG. Burn resuscitation: The results of the ISBI/ABA survey. *Burns* 2010;36:176–82. doi:10.1016/j.burns.2009.09.004.
- [12] Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, et al. Predicting Increased Fluid Requirements During the Resuscitation of Thermally Injured

Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2004;56:404–14. doi:10.1097/01.TA.0000075341.43956.E4.

[13] Ahuja RB, Puri V, Gibran N, Greenhalgh D, Jeng J, Mackie D, et al. ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns* 2016;42:953–1021. doi:10.1016/j.burns.2016.05.013.

[14] Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;409–17.

[15] Kwan P, Gomez M, Cartotto R. Safe and successful restriction of transfusion in burn patients. *J Burn Care Res* 2004;27:826–34. doi:10.1097/01.BCR.0000245494.45125.3E.

[16] Henschke A, Lee R, Delaney A. Burns management in ICU: Quality of the evidence: A systematic review. *Burns* 2016;42:1173–82. doi:10.1016/j.burns.2016.02.025.

[17] Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1944;79:352–8.

[18] Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns* 2009;35:4–14. doi:10.1016/j.burns.2008.03.008.

[19] The ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:153. doi:10.1186/1745-6215-13-153.

[20] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.

[21] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.

[22] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982;11:260–2.

[23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2:1–138.

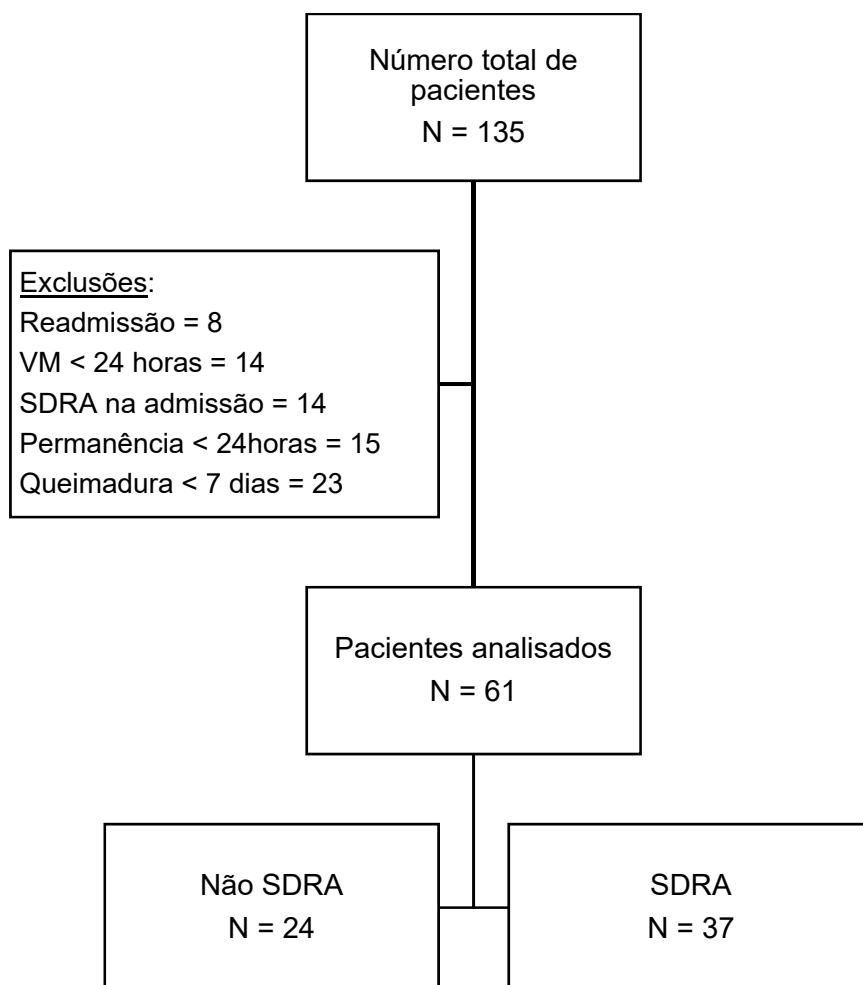
[24] Busche MN, Roettger A, Herold C, Vogt PM, Rennekampff HO. Evaporative water loss in superficial to full thickness burns. *Ann Plast Surg* 2016;77:401–5. doi:10.1097/SAP.0000000000000845.

[25] Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med* 1987;317:1098–1098. doi:10.1056/NEJM198710223171717.

- [26] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669.
- [27] Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503–10. doi:10.1016/0895-4356(95)00048-8.
- [28] Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710–8. doi:10.1093/aje/kwk052.
- [29] de Haro C, Martin-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. *Ann Intensive Care* 2013;3:11. doi:10.1186/2110-5820-3-11.
- [30] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:462–70. doi:10.1164/rccm.201004-0549OC.
- [31] Kor DJ, Talmor DS, Banner-Goodspeed VM, Carter RE, Hinds R, Park PK, et al. Lung Injury Prevention with Aspirin (LIPS-A): A protocol for a multicentre randomised clinical trial in medical patients at high risk of acute lung injury. *BMJ Open* 2012;2:1–13. doi:10.1136/bmjopen-2012-001606.
- [32] Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2016;315:2406. doi:10.1001/jama.2016.6330.
- [33] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–24. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- [34] Sine CR, Belenkiy SM, Buel AR, Waters JA, Lundy JB, Henderson JL, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Burn Patients. *J Burn Care Res* 2016;37:e461–9. doi:10.1097/BCR.0000000000000348.
- [35] Waters JA, Lundy JB, Aden JK, Sine CR, Buel AR, Henderson JL, et al. A comparison of acute respiratory distress syndrome outcomes between military and civilian burn patients. *Mil Med* 2015;180:56. doi:10.7205/MILMED-D-14-00390.

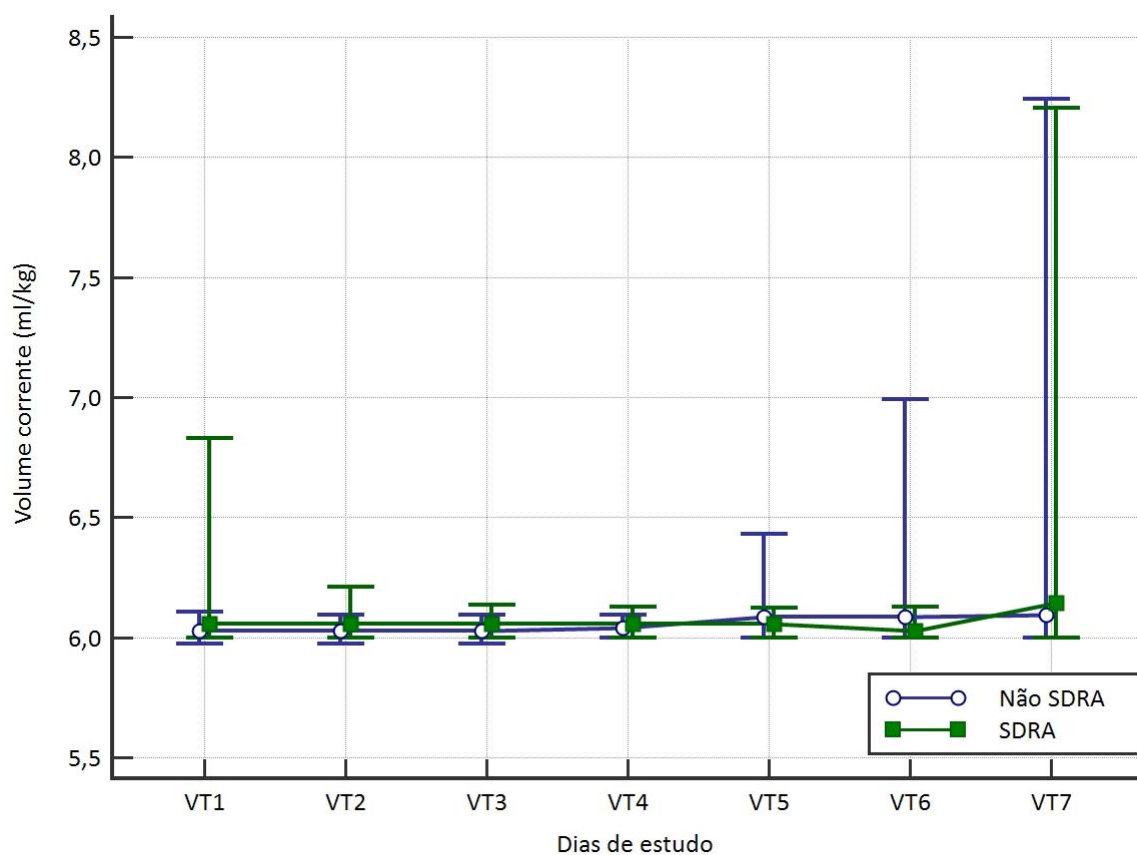
- [36] Monteiro D, Silva I, Egipto P, Magalhães A, Filipe R, Silva A, et al. Inhalation injury in a burn unit: a retrospective review of prognostic factors. *Ann Burns Fire Disasters* 2017;30:121–5.
- [37] Cartotto R, Li Z, Hanna S, Spano S, Wood D, Chung K, et al. The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in mechanically ventilated burn patients: An analysis of risk factors, clinical features, and outcomes using the Berlin ARDS definition. *Burns* 2016;42:1423–32. doi:10.1016/j.burns.2016.01.031.
- [38] Foncerrada G, Culnan DM, Capek KD, González-Trejo S, Cambiaso-Daniel J, Woodson LC, et al. Inhalation Injury in the Burned Patient. *Ann Plast Surg* 2018;80:1–8. doi:10.1097/SAP.0000000000001377.
- [39] Ikonomidis C, Lang F, Radu A, Berger MM. Standardizing the diagnosis of inhalation injury using a descriptive score based on mucosal injury criteria. *Burns* 2012;38:513–9. doi:10.1016/j.burns.2011.11.009.
- [40] Curinga G, Jain A, Feldman M, Prosciak M, Phillips B, Milner S. Red blood cell transfusion following burn. *Burns* 2011;37:741–51. doi:10.1016/j.burns.2011.01.016.
- [41] Chung KK, Rhie RY, Lundy JB, Cartotto R, Henderson E, Pressman MA, et al. A survey of mechanical ventilator practices across burn centers in North America. *J Burn Care Res* 2016;37:e131–9. doi:10.1097/BCR.0000000000000270.
- [42] Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, Gelissen HP, Heidt J, Horn J, et al. PReVENT - protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16. doi:10.1186/s13063-015-0759-1.
- [43] Tokarik M, Sjöberg F, Vajtr D, Broz L, Balik M, Vranova J. Natriuretic peptide proANP (1-98), a biomarker of ALI/ARDS in burns. *Burns* 2013;39:243–8. doi:10.1016/j.burns.2012.06.010.
- [44] Afshar M, Burnham EL, Joyce C, Gagnon R, Dunn R, Albright JM, et al. Injury Characteristics and von Willebrand Factor for the Prediction of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Burn Injury. *Ann Surg* 2018;XX:1. doi:10.1097/SLA.0000000000002795.
- [45] Mackie DP, Spoelder EJ, Paauw RJ, Knape P, Boer C. Mechanical Ventilation and Fluid Retention in Burn Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2009;67:1233–8. doi:10.1097/TA.0b013e3181be9c67.
- [46] Warden GD, Wilmore DW, Rogers PW, Mason AD, Pruitt BA. Hypernatremic State in Hypermetabolic Burn Patients. *Arch Surg* 1973;106:420–7. doi:10.1001/archsurg.1973.01350160038006.

- [47] Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. The evaporative water loss from burns and the water-vapour permeability of grafts and artificial membranes used in the treatment of burns. *Burns* 1977;3:159–65. doi:10.1016/0305-4179(77)90004-3.
- [48] Zawacki BE, Divincenti FC, Moncrief JA. The effect of topical sulfamylon on the insensible weight loss of burned patients. *Ann Surg* 1969;169:249–52. doi:10.1097/00000658-196902000-00011.
- [49] Mitchell KB, Khalil E, Brennan A, Shao H, Rabbitts A, Leahy NE, et al. New management strategy for fluid resuscitation: Quantifying volume in the first 48 hours after burn injury. *J Burn Care Res* 2013;34:196–202. doi:10.1097/BCR.0b013e3182700965.
- [50] De Campos EV, Park M, Gomez DS, Ferreira MC, Azevedo LCP. Characterization of critically ill adult burn patients admitted to a Brazilian intensive care unit. *Burns* 2014;40:1770–9. doi:10.1016/j.burns.2014.03.022.
- [51] Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns* 2017;43:249–57. doi:10.1016/j.burns.2016.08.013.
- [52] Santos JV, Souza J, Amarante J, Freitas A. Burden of Burns in Brazil from 2000 to 2014: A Nationwide Hospital-Based Study. *World J Surg* 2017;41:2006–12. doi:10.1007/s00268-017-3988-5.
- [53] Citron I, Amundson J, Saluja S, Guilloux A, Jenny H, Scheffer M, et al. Assessing burn care in Brazil: An epidemiologic, cross-sectional, nationwide study. *Surg (United States)* 2018;163:1165–72. doi:10.1016/j.surg.2017.11.023.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

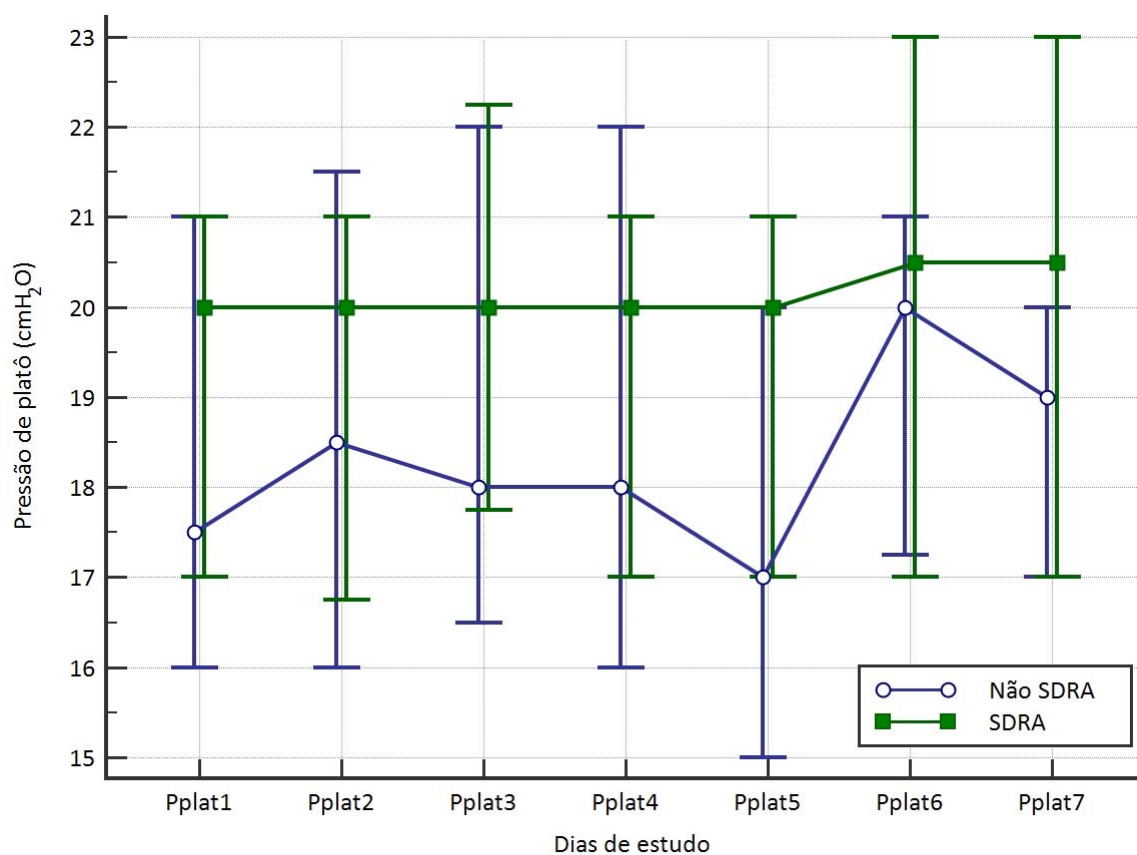
Legenda: VM – ventilação mecânica; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo.

Figura 2 – Volume corrente diário (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA



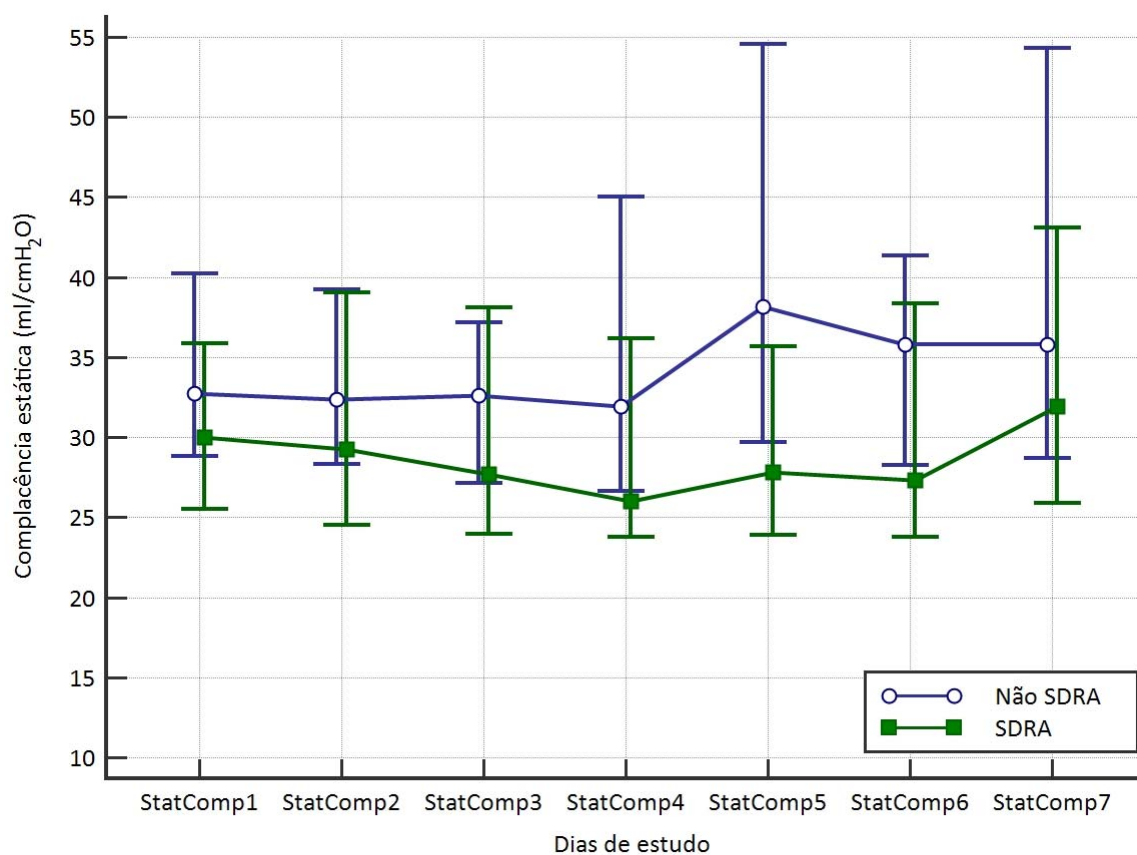
Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; VT1 – volume corrente no dia de estudo 1; VT2 – volume corrente no dia de estudo 2; VT3 – volume corrente no dia de estudo 3; VT4 – volume corrente no dia de estudo 4; VT5 - volume corrente no dia de estudo 5; VT6 – volume corrente no dia de estudo 6; VT7 – volume corrente no dia de estudo 7. Valor de $p > 0,05$ para todas as comparações com o dia 1 (teste Mann-Whitney).

Figura 3 – Pressão de platô (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA



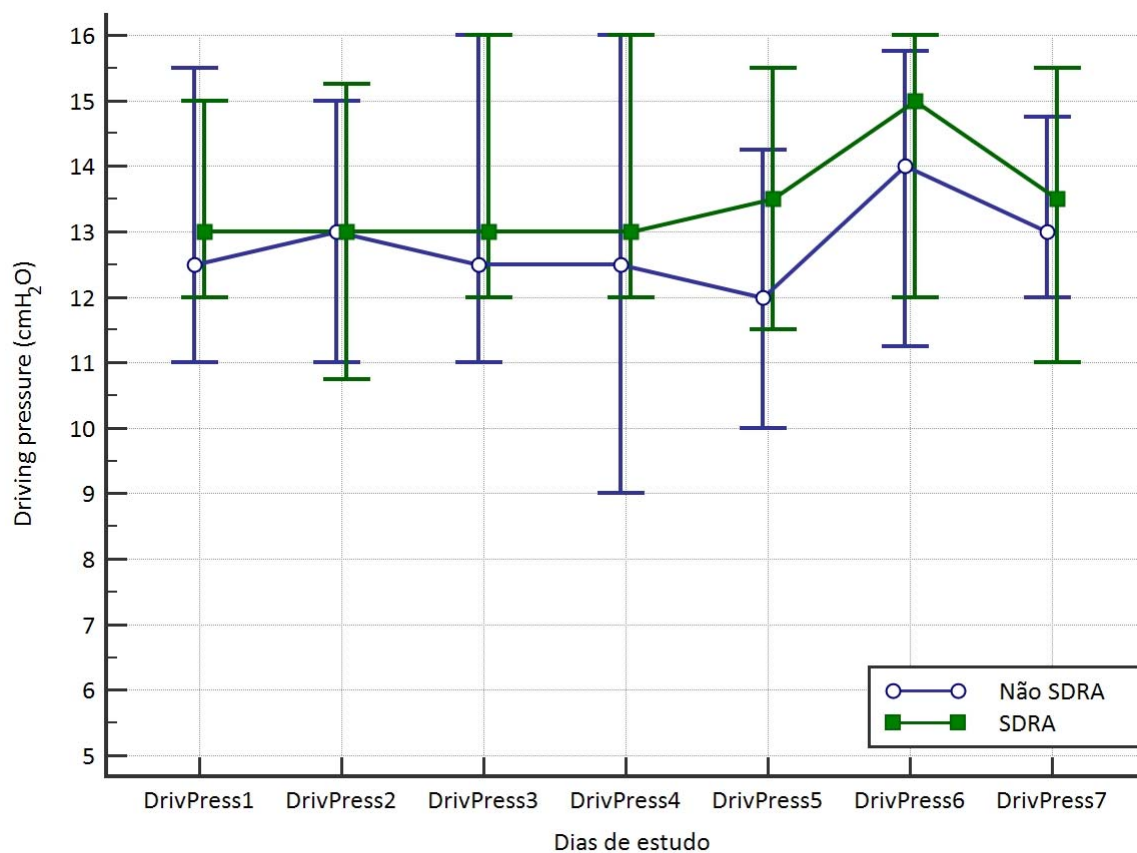
Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; Pplat1 – pressão de platô no dia de estudo 1; Pplat2 – pressão de platô no dia de estudo 2; Pplat3 – pressão de platô no dia de estudo 3; Pplat4 – pressão de platô no dia de estudo 4; Pplat5 – pressão de platô no dia de estudo 5; Pplat6 – pressão de platô no dia de estudo 6; Pplat7 – pressão de platô no dia de estudo 7. Valor de $p > 0,05$ para todas as comparações com o dia 1 (teste t).

Figura 4 – Complacência estática (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA



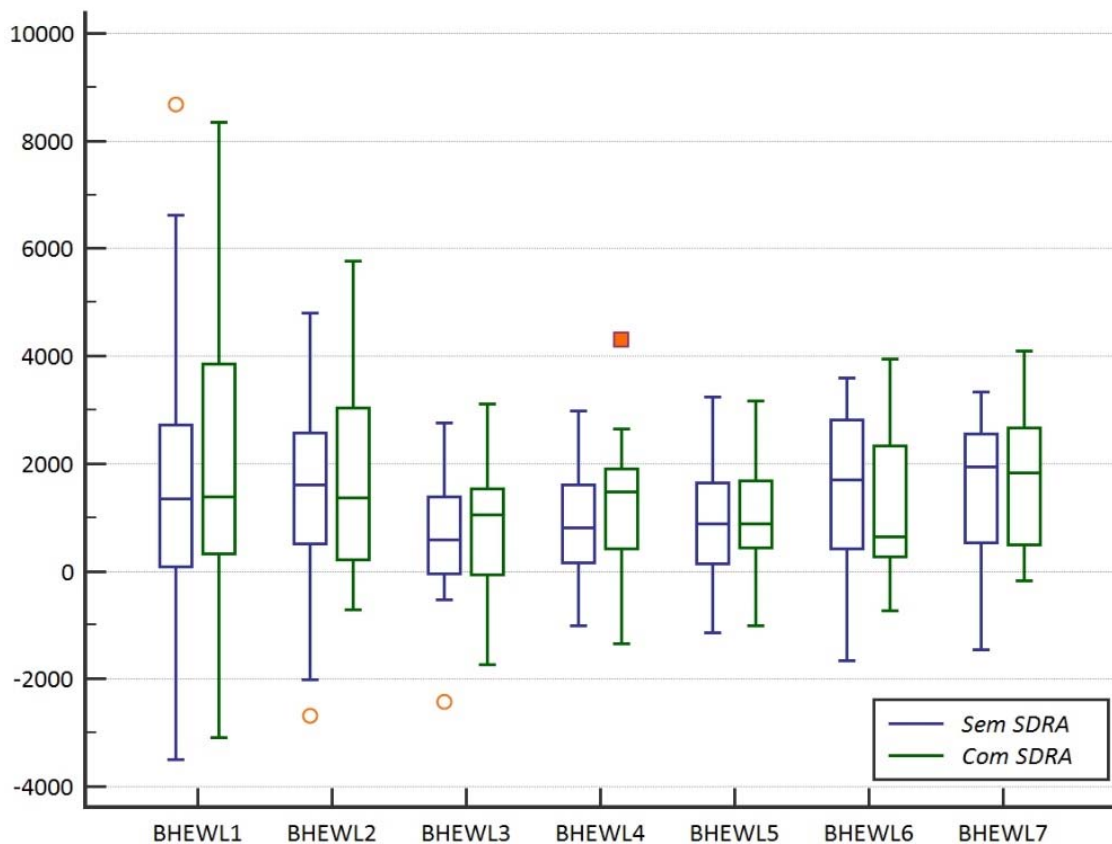
Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; StatComp1 – complacência estática no dia de estudo 1; StatComp2 – complacência estática no dia de estudo 2; StatComp3 – complacência estática no dia de estudo 3; StatComp4 – complacência estática no dia de estudo 4; StatComp5 – complacência estática no dia de estudo 5; StatComp6 – complacência estática no dia de estudo 6; StatComp7 – complacência estática no dia de estudo 7. Valor de $p > 0,05$ para todas as comparações com o dia 1 (teste de Mann-Whitney).

Figura 5 – *Driving pressure* (mediana e intervalos interquartílicos), segundo a presença de SDRA



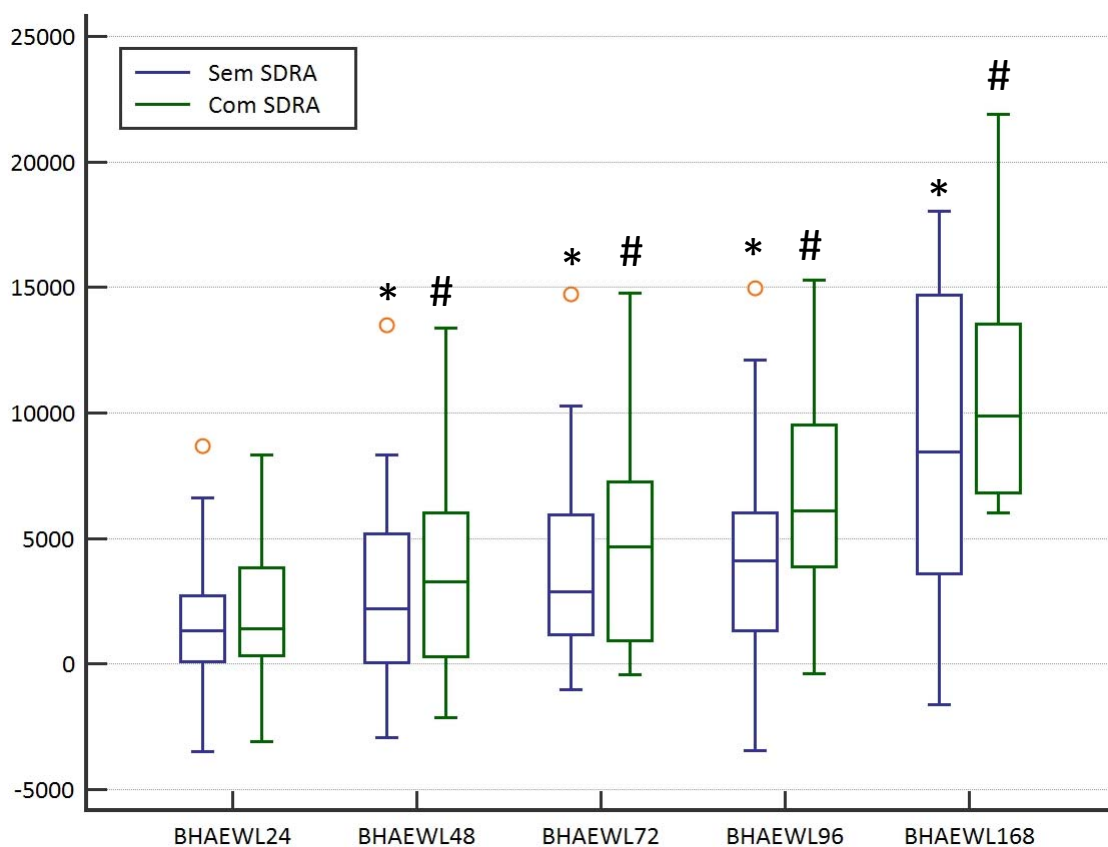
Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; DrivPress1 – *driving pressure* no dia de estudo 1; DrivPress2 – *driving pressure* no dia estudo 2; DrivPress3 – *driving pressure* no dia de estudo 3; DrivPress4 – *driving pressure* no dia de estudo 4; DrivPress5 – *driving pressure* no dia de estudo 5; DrivPress6 – *driving pressure* no dia de estudo 6; DrivPress7 – *driving pressure* no dia de estudo 7. Valor de $p > 0,05$ para todas as comparações com o dia 1 (teste t).

Figura 6 – Balanço hídrico diário, segundo a presença de SDRA



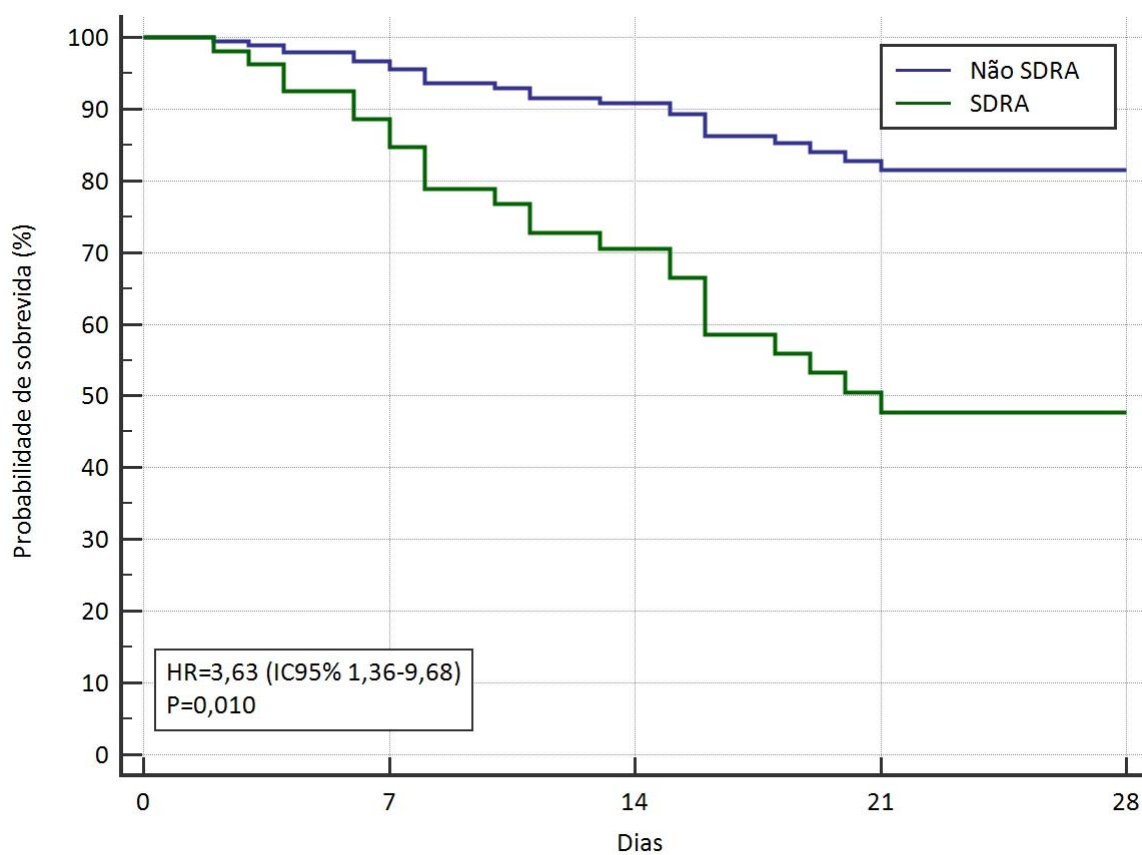
Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; BHEWL1 – balanço hídrico no dia de estudo 1; BHEWL2 – balanço hídrico no dia de estudo 2; BHEWL3 – balanço hídrico no dia de estudo 3; BHEWL4 – balanço hídrico no dia de estudo 4; BHEWL5 – balanço hídrico no dia de estudo 5; BHEWL6 – balanço hídrico no dia de estudo 6; BHEWL7 – balanço hídrico no dia de estudo 7. Valor de $p > 0,05$ para todas as comparações com o dia 1 (teste Mann-Whitney).

Figura 7 – Balanço hídrico acumulado bruto, segundo a presença de SDRA



Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; BHAEWL24 – balanço hídrico acumulado de 24 horas; BHAEWL48 – balanço hídrico acumulado de 48 horas; BHAEWL72 – balanço hídrico acumulado de 72 horas; BHAEWL96 – balanço hídrico acumulado de 96 horas; BHAEWL168 – balanço hídrico acumulado de 168 horas. * Valor de $p < 0,05$ para as comparações com o dia 1 em pacientes sem SDRA (teste Mann-Whitney). # Valor de $p < 0,05$ para as comparações com o dia 1 em pacientes com SDRA.

Figura 8 – Análise de probabilidade de sobrevida em pacientes com e sem diagnóstico de SDRA



Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; HR – Hazard ratio.

Tabela 1 – Características dos pacientes à admissão na UTI, segundo a presença de SDRA

	Todos os pacientes (n=61)	Não SDRA (n=24)	SDRA (n=37)	p
Idade (anos)	39 [27-51,25]	30 [24-42,5]	43 [32,75-59,50]	0,011
Gênero masculino (n, %)	43 (70,50)	19 (79,2)	24 (64,90)	0,234
Altura (cm)	174 [164,75-177,50]	175,50 [169,5-182]	169 [163-176]	0,016
Peso ideal (kg)	67 [60-72,50]	71 [64,5-77]	64 [58,50-71]	0,014
Peso real (kg)	75 [65-90]	80 [69-90]	75 [65-90]	0,716
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	25,71 [23,15-28,84]	24,67 [23,32 to 27,02]	26,26 [22,77-29,86]	0,240
ASC (m ²)	1,88 [1,77-2,08]	1,96 [1,80 to 2,09]	1,86 [1,75-2,07]	0,364
SCQ (%)	26 [17,75-41]	26,5 [20,25 to 40]	26 [16,87-43,37]	0,796
ASCQ (m ²)	0,54 [0,34-0,84]	0,54 [0,37 to 0,75]	0,54 [0,31-0,88]	0,756
Queimadura de 3º grau (n, %)	14 (23)	4 (16,70)	10 (27)	0,351
Lesão inalatória (n, %)	29 (47,50)	7 (29,20)	22 (59,5)	0,022
Motivo (n, %)				0,467
Acidente de trabalho	13 (21,30)	6 (25)	7(18,90)	
Acidente doméstico	35 (57,40)	13 (54,20)	22(59,50)	
Homicídio	6 (9,80)	1 (4,20)	5(13,50)	
Suicídio	7 (11,50)	4 (16,70)	3(8,10)	
Etiologia (n, %)				0,199
Elétrica	6 (9,80)	4 (16,70)	2(5,40)	
Química	2 (3,30)	0 (0,00)	2(5,40)	
Térmica	53 (86,90)	20 (83,30)	33(89,20)	

(continua na próxima página)

Tabela 1 - Características dos pacientes na admissão na UTI, segundo a presença de SDRA (continuação)

	Todos os pacientes (n=61)	Não SDRA (n=24)	SDRA (n=37)	p
Agente etiológico (n, %)				0,678
Álcool	28 (45,90)	12 (50)	16(43,20)	
Alta tensão	4 (6,60)	2 (8,30)	2(5,40)	
Arco voltaico	1 (1,60)	1 (4,20)	0(0,00)	
Chama	3 (4,90)	0 (0,00)	3(8,10)	
Gás	3 (4,90)	1 (4,20)	2(5,40)	
Gasolina	5 (8,20)	3 (12,50)	2(5,40)	
Incêndio	10 (16,40)	4 (16,70)	6(16,20)	
Líquidos quentes	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Piche	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Raio	1 (1,60)	1 (4,20)	0(0,00)	
Soda cáustica	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Spray	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Thinner	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Vapor	1 (1,60)	0 (0,00)	1(2,70)	
Uso de vasopressor à admissão na UTI (n, %)	37 (60,70)	14 (58,30)	23 (62,20)	0,767
Relação PaO ₂ /FiO ₂ à admissão na UTI (mmHg)	242 [189,25-333,25]	301 [225-347]	221 [182,5-320]	0,125
ABSI	7 [5-8]	6 [5-7]	7 [6- 8]	0,026
APACHE II	19 [12-26,25]	20 [10-25,50]	19 [12-28,25]	0,768
SOFA à admissão na UTI	7 [5-11]	7 [5-10]	8 [5-11]	0,935

Legenda: UTI – unidade de terapia intensiva; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; ASC – área de superfície corpórea; SCQ – superfície corporal queimada; ASCQ – área de superfície corporal queimada; FiO₂ – fração inspirada de oxigênio; ABSI – abbreviated burn severity index; APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA – sequential organ failure assessment. Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 2 – Intervenções clínicas na UTI e desfechos, segundo a presença de SDRA

	Todos os pacientes (n=61)	Não SDRA (n=24)	SDRA (n=37)	P
Ventilação mecânica (dias)	15 [8-25]	15,50 [8,50-22,50]	15 [8-28,25]	0,590
Transfusão de concentrado de hemácias (n, %)	30 (49,20)	15 (62,50)	15 (40,50)	0,096
Mediana de concentrado de hemácias (UI)	2 [1,5-2]	2 [1,5-20]	2 [1,25-2]	0,417
Furosemida (n, %)	50 (82)	19 (79,20)	31 (83,80)	0,649
Injúria renal aguda (n, %)	35 (59,02)	11 (45,83)	25 (67,57)	0,092
Tempo de permanência na UTI (dias)	16 [9,50-32]	16,5 [13-31]	16 [8-32]	0,451
Tempo de permanência hospitalar (dias)	21 [12,50-40,50]	33 [18-45,50]	19 (8-33)	0,019
Mortalidade na UTI (n, %)	31 (50,80)	7 (29,20)	24 (64,90)	0,007
Mortalidade em 28 dias (n, %)	25 (41)	5 (20,80)	20 (54,10)	0,011
Mortalidade hospitalar (n, %)	32 (52,50)	8 (33,30)	24 (64,90)	0,017

Legenda: UTI – unidade de terapia intensiva; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo. Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 3 – Variáveis ventilatórias, segundo a presença de SDRA

	Não SDRA (n=24)	SDRA (n=37)	p
Volume corrente (ml)			
Volume corrente dia 1	6,03 [5,97-6,11]	6,06 [6-6,83]	0,446
Volume corrente dia 2	6,03 [5,97-6,09]	6,06 [6-6,21]	0,419
Volume corrente dia 3	6,03 [5,97-6,09]	6,06 [6-6,13]	0,524
Volume corrente dia 4	6,04 [6-6,09]	6,06 [6-6,13]	0,628
Volume corrente dia 5	6,09 [6-6,43]	6,06 [6-6,12]	0,424
Volume corrente dia 6	6,09 [6-6,99]	6,03 [6-6,13]	0,431
Volume corrente dia 7	6,09 [6-8,24]	6,15 [6-8,21]	0,936
PEEP (cmH2O)			
PEEP dia 1	5 [5-5]	5 [5-6]	0,090
PEEP dia 2	5 [5-5]	5 [5-8]	0,133
PEEP dia 3	5 [5-5]	5 [5-8]	0,454
PEEP dia 4	5 [5-5]	5 [5-6]	0,798
PEEP dia 5	5 [5-5]	5 [5-8]	0,240
PEEP dia 6	5 [5-5]	5 [5-8]	0,254
PEEP dia 7	5 [5-5]	6,5 [5-8]	0,038
Pressão de platô (cmH2O)			
Pressão de platô 1	18,29 (3,67)	19,32 (3,16)	0,247
Pressão de platô 2	18,42 (3,55)	19,16 (3,38)	0,413
Pressão de platô 3	18,75 (3,49)	19,93 (3,42)	0,221
Pressão de platô 4	18,45 (4,31)	20,00 (3,53)	0,200
Pressão de platô 5	17,71 (3,47)	19,70 (3,23)	0,066
Pressão de platô 6	19,11 (2,96)	20,93 (4,58)	0,175
Pressão de platô 7	18,16 (3,32)	19,88 (3,18)	0,226
Complacência estática (ml/cmH2O)			
Complacência estática dia 1	32,76 [28,85-40,25]	30 [25,51-35,87]	0,085
Complacência estática dia 2	32,40 [28,31-39,24]	29,23 [24,53-39,02]	0,319
Complacência estática dia 3	32,61 [27,16-37,17]	27,69 [23,94-38,08]	0,186
Complacência estática dia 4	31,92 [26,67-45]	26,03 [23,75-36,15]	0,124
Complacência estática dia 5	38,18 [29,69-54,55]	27,85 [23,87-35,68]	0,013
Complacência estática dia 6	35,83 [28,28-41,32]	27,33 [23,75-38,33]	0,045
Complacência estática dia 7	35,83 [28,69-54,28]	31,92 [25,89-43,12]	0,381
Driving pressure (cmH2O)			
Driving pressure dia 1	13,04 (3,53)	9,81 (3,13)	0,545
Driving pressure dia 2	13,04 (3,29)	13,27 (3,36)	0,795
Driving pressure dia 3	13,13 (3,29)	14,07 (3,31)	0,304
Driving pressure dia 4	12,77 (4,41)	14,27 (3,20)	0,203
Driving pressure dia 5	11,95 (3,85)	13,65 (3,10)	0,129
Driving pressure dia 6	13,26 (3,51)	14,64 (3,73)	0,286
Driving pressure dia 7	12,84 (3,27)	13,38 (3,11)	0,699

Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; PEEP – pressão positiva expiratória final (*positive end expiratory pressure*). Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 4 – Balanço hídrico diário e acumulado, segundo a presença de SDRA

	Não SDRA (n=24)	SDRA (n=37)	p
Balanço hídrico diário (litros)			
Dia 1	1538,43 (2640,78)	2109,40 (2761,29)	0,426
Dia 2	1316,67 (1815,95)	1708,24 (1749,76)	0,404
Dia 3	646,64 (1126,02)	823,07 (1264,45)	0,598
Dia 4	1008,45 (1115,60)	1231,95 (1271,05)	0,539
Dia 5	977,69 (1160,27)	1089,41 (1023,81)	0,746
Dia 6	1632,40 (1470,55)	1205,43 (1386,22)	0,416
Dia 7	1569,40 (1315,26)	1739,69 (1450,51)	0,768
Balanço hídrico acumulado (litros)			
48 horas	2855,11 (3789,33)	3817,65 (3665,06)	0,327
72 horas	3755,06 (3733,08)	4767,45 (4074,56)	0,354
96 horas	4425,39 (4571,77)	6619,72 (985,24)	0,097
168 horas	8650,38 (6187,03)	11052,33 (5449,85)	0,352

Legenda: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo. Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 5 – Análise bivariada e o modelo final hierárquico de regressão do Cox para fatores independentes para SDRA

	<i>Análise bivariada</i>			<i>Modelo final da regressão de Cox</i>		
	<i>Hazard ratio</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>	<i>p</i>
1º Hierarquia – Variáveis da admissão na UTI						
Idade	1,02	1,01-1,04	0,009	1,04	1,02-1,06	<0,001
SCQ	1,00	0,98-1,02	0,996			
Queimadura de 3º grau	1,56	0,75-3,24	0,233			
Lesão inalatória	1,90	0,98-3,67	0,058	2,50	1,24-5,02	0,010
Gênero masculino	1,27	0,65-2,49	0,490			
Queimadura química	7,80	1,04-58,24	0,045			
Queimadura térmica	1,94	0,46-8,08	0,364			
2º Hierarquia – Intervenções e desfecho						
Droga vasopressora	1,16	0,60-2,26	0,660			
Concentrado de hemácias	0,47	0,24-0,92	0,027			
IRA	1,61	0,81-3,21	0,176			
3º Hierarquia – Balanço hídrico acumulado						
Acumulado de 24 horas	1,00	0,99-1	0,965			
Acumulado de 48 horas	1,00	0,99-1	0,685			
4º Hierarquia – Variáveis ventilatórias						
Volume corrente dia 1	1,03	0,87-1,22	0,718			
Complacência estática dia 1	0,99	0,96-1,01	0,324	0,97	0,94-0,99	0,030
<i>Driving pressure</i> dia 1	1,03	0,94-1,13	0,501			

Legenda 1: SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI – unidade de terapia intensiva; SCQ – superfície corporal queimada; IRA – injúria renal aguda

Tabela 6 – Características dos pacientes à admissão na UTI, segundo óbito em 28 dias

	Sobreviventes (n=36)	Não sobreviventes (n=25)	p
Idade (anos)	37 [24,50-47,50]	43 [30-56,50]	0,125
Gênero Masculino (n, %)	25 (69,40)	18 (72)	0,831
Altura (cm)	171,42 (9,72)	171,96 (9,55)	0,830
Peso ideal (kg)	65,86 (10,31)	66,4 (9,50)	0,836
Peso real (kg)	74 [65-87,50]	80 [70-90]	0,397
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	24,78 [22,79-27,43]	26,35 [24,38-29,22]	0,241
ASC (m ²)	1,89 (0,20)	1,96 (0,28)	0,298
SCQ (%)	23,82 (12,86)	40 (18,67)	<0,001
ASCQ (m ²)	0,46 (0,26)	0,79 (0,37)	<0,001
Queimadura de 3º grau (n, %)	6 (16,70)	8 (32)	0,165
Lesão inalatória (n, %)	18 (50)	11 (44)	0,647
Etiologia (n, %)			0,216
Elétrica	4 (11,10)	2 (8)	
Química	0 (0)	2 (8)	
Térmica	32 (88,9)	21 (84)	
Agente etiológico (n, %)			0,282
Álcool	16 (44,4)	12 (48)	
Alta tensão	2 (5,60)	2 (8)	
Arco voltaico	1 (2,80)	0 (0)	
Chama	3 (8,30)	0 (0)	
Gás	2 (5,60)	1 (4)	
Gasolina	5 (13,90)	0 (0)	
Incêndio	5 (13,90)	5 (20)	
Líquidos quentes	0 (0)	1 (4)	
Piche	0 (0)	1 (4)	
Raio	1 (2,80)	0 (0)	
Soda cáustica	0 (0)	1 (4)	
Spray	0 (0)	1 (4)	
Thinner	1 (2,80)	0 (0)	
Vapor	0 (0)	1 (4)	

(Continua na próxima página)

Tabela 6 – Características dos pacientes à admissão na UTI, segundo óbito em 28 dias (continuação)

	Sobreviventes (n=36)	Não sobreviventes (n=25)	p
Motivo (n, %)			0,497
Acidente de trabalho	6 (16,70)	7 (28)	
Acidente doméstico	21 (58,30)	14 (56)	
Homicídio	5 (13,90)	1 (4)	
Suicídio	4 (11,10)	3 (12)	
Uso de vasopressor à admissão na UTI (n, %)	18 (50)	19 (76)	0,042
Relação PaO ₂ /FiO ₂ à admissão na UTI (mmHg)	282,11 (115,68)	251,28 (102,45)	0,288
ABSI	6 [5-7]	8 [7-9]	<0,001
APACHE II	17,08 (7,27)	22,28 (10,31)	0,024
SOFA à admissão na UTI	6,83 (3,05)	8,4 (3,28)	0,060

Legenda 2: UTI – unidade de terapia intensiva; SDR – síndrome do desconforto respiratório agudo; ASC – área de superfície corpórea; SCQ – superfície corporal queimada; ASCQ – área de superfície corporal queimada FiO₂ – fração inspirada de oxigênio; ABSI – abbreviated burn severity index; APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA – sequential organ failure assessment. Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartil], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 7 - Intervenções clínicas na UTI e desfechos, segundo óbito em 28 dias

	Sobreviventes (n=36)	Não sobreviventes (n=25)	p
Ventilação mecânica (dias)	21 [11-28]	11 [6,75-16,25]	0,003
Transfusão de concentrado de hemácias (n, %)	20 (55,60)	10 (40)	0,236
Mediana de concentrado de hemácias (UI)	2 [1-2]	2 [1,67-2]	0,229
Furosemida (n, %)	28 (77,8)	22 (88)	0,311
SDRA (n, %)	17 (47,20)	20 (80)	0,011
AKI (n, %)	20 (55,60)	16 (64)	0,513
Tempo de permanência hospitalar (dias)	36 [28-49]	11 [6,75-16]	<0,001
Tempo de permanência na UTI (dias)	28 [14,5-38]	11 [6,75-16]	<0,001

Legenda 3 - UTI – unidade de terapia intensiva. Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 8 - Balanço hídrico diário e acumulado, segundo óbito em 28 dias

	Sobreviventes (n=36)	Não sobreviventes (n=25)	p
Balanço hídrico diário (litros)			
Dia 1	1441,54 (2291,93)	2522,99 (3152,54)	0,126
Dia 2	1927,82 (1512,56)	1016,15 (1999,60)	0,047
Dia 3	836,26 (1018,83)	612,01 (1423,45)	0,506
Dia 4	1145,61 (1204,06)	1071,08 (1194,15)	0,846
Dia 5	1020,62 (1161,90)	1057,11 (935,68)	0,922
Dia 6	1414,26 (1561,81)	1557,25 (1156,01)	0,800
Dia 7	1609,06 (1185,65)	1645,49 (1720,40)	0,950
Balanço hídrico acumulado (litros)			
48 horas	3369,36 (3219,84)	3539,14 (4397,14)	0,862
72 horas	4132,75 (3323,74)	4557,37 (4706,14)	0,702
96 horas	5462,10 (4145,21)	5639,44 (4956,86)	0,901
168 horas	9515,90 (5738,77)	8996,71 (6918,85)	0,841

Legenda: Os valores das variáveis contínuas com distribuição não-normal estão expressos em mediana [intervalo interquartilico], analisados com o Teste de Mann-Whitney. Os valores das variáveis contínuas de distribuição normal estão expressos em média (desvio padrão), analisados com teste t. As variáveis categóricas são expressas em número e percentual, analisadas com teste de Qui-quadrado.

Tabela 9 - Análise bivariada e o modelo final hierárquico de regressão do Cox para fatores independentes para óbito em 28 dias

	<i>Análise bivariada</i>			<i>Modelo final da regressão de Cox</i>		
	<i>Hazard ratio</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>	<i>p</i>
1º Hierarquia – Variáveis da admissão na UTI						
Idade	1,02	0,99-1,04	0,102			
SCQ	1,03	1,01-1,05	0,001	1,03	1,02-1,05	<0,001
Lesão inalatória	0,89	0,41-1,97	0,782			
Queimadura de 3º grau	1,71	0,74-3,97	0,210			
Gênero masculino	0,90	0,38-2,16	0,819			
2º Hierarquia – Intervenções e desfecho						
Droga vasopressora	2,32	0,93-5,82	0,072			
Concentrado de hemácias	0,53	0,24-1,18	0,119			
SDRA	3,39	1,27-9,05	0,015	3,63	1,36-9,68	0,010
IRA	1,25	0,55-2,84	0,587			
3º Hierarquia – Balanço hídrico acumulado						
Acumulado 24 horas	1,00	1,00-1,00	0,096			
Acumulado 48 horas	1,00	0,99-1,00	0,812			

Legenda: UTI – unidade de terapia intensiva; SCQ – superfície corporal queimada; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; IRA – injúria renal aguda

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SDRA foi complicação comum em pacientes queimados admitidos na UTQ, tendo sido observada em 60,66% dos pacientes ventilados mecanicamente. Investigamos fatores de risco entre características clínicas na admissão e intervenções clínicas durante os primeiros sete dias de internação. Apenas a idade e a LIN foram identificadas no modelo final de regressão de Cox. Nenhuma intervenção clínica foi retida no modelo. A única variável com impacto significativo foi a complacência estática no primeiro dia e interrogamos se haveria injúria pulmonar sem representação radiológica e de oxigenação. A mortalidade foi elevada nesse grupo de pacientes e a SDRA contribuiu com esse desfecho.

Os resultados deste estudo têm implicações para a nossa prática clínica, pois nos orientam em relação a intervenções clínicas realizadas em nosso cotidiano. Não encontramos diferenças no BH entre pacientes que desenvolveram SDRA ou não, tampouco entre sobreviventes ou não. Entretanto, diversos autores verificaram que BHs muito positivos correlacionaram-se com piores desfechos. Além disso, o enxerto de pele pode ser prejudicado e esse foi um dos motivos para a substituição da fórmula de Parkland pela Brooke modificada em nosso serviço há muitos anos. A vigilância sobre o BH deve persistir enquanto o paciente permanece na UTQ para evitar a retenção de fluidos, mesmo após o período inicial de ressuscitação. Do mesmo modo, a VM não esteve associada ao aumento do risco de SDRA e parece não ter impacto sobre a mortalidade. Porém, seria difícil afirmar que a estratégia de ventilação protetora para pacientes queimados com pulmões ainda saudáveis é totalmente segura. A necessidade de um ensaio clínico randomizado para responder a esta questão é urgente. Um ECR como o proposto por Simonis e cols. [73] seria ideal. Entretanto, uma grande amostra seria necessária e, portanto, apenas um estudo multicêntrico poderia recrutar o número de pacientes necessários em período relativamente curto.

REFERÊNCIAS

- [1] Ware LB, Matthay M a. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334–49. doi:10.1056/NEJM200005043421806.
- [2] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685–93. doi:10.1056/NEJMoa050333.
- [3] 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; 165:443–8. doi:10.1164/ajrccm.165.4.2101124.
- [4] de Haro C, Martin-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. *Ann Intensive Care* 2013; 3:11. doi:10.1186/2110-5820-3-11.
- [5] Fishman AP. Shock Lung: A Distinctive Nonentity. *Circulation* 1973; 47:921–3. doi:10.1161/01.CIR.47.5.921.
- [6] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319–23.
- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–24. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- [8] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669.
- [9] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315:788–800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
- [10] Laffey JG, Madotto F, Bellani G, Pham T, Fan E, Brochard L, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with

acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5:627–38. doi:10.1016/S2213-2600(17)30213-8.

[11] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:59–66. doi:10.1164/rccm.201003-0436OC.

[12] Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1849–61. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9808136.

[13] Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CSV. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: Prospective evaluation of 7,133 Patients. *Crit Care Med* 2014; 42:574–82. doi:10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56.

[14] Belenkiy SM, Buel AR, Cannon JW, Sine CR, Aden JK, Henderson JL, et al. Acute respiratory distress syndrome in wartime military burns: application of the Berlin criteria. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:821–7. doi:10.1097/TA.0b013e3182aa2d21.

[15] Dancy DR, Hayes J, Gomez M, Schouten D, Fish J, Peters W, et al. ARDS in patients with thermal injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:1231–6. doi:10.1007/PL00003763.

[16] Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. *Burns* 2005; 31:263–8. doi:10.1016/j.burns.2004.11.003.

[17] Bordes J, Lacroix G, Esnault P, Goutorbe P, Cotte J, Dantzer E, et al. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns* 2014; 40:562–7. doi:10.1016/j.burns.2014.03.004.

- [18] Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22:48s–56s. doi:10.1183/09031936.03.00420803.
- [19] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004; 202:145–56. doi:10.1002/path.1491.
- [20] Enkhbaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:137–43. doi:10.1042/CS20040135.
- [21] Soejima K, Schmalstieg FC, Sakurai H, Traber LD, Traber DL. Pathophysiological analysis of combined burn and smoke inhalation injuries in sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:L1233-41.
- [22] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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; 342:1301–8. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
- [23] Tao T, Bo L, Chen F, Xie Q, Zou Y, Hu B, et al. Effect of protective ventilation on postoperative pulmonary complications in patients undergoing general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4:e005208. doi:10.1136/bmjopen-2014-005208.
- [24] Plurad D, Martin M, Green D, Salim A, Inaba K, Belzberg H, et al. The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma* 2007; 63:1–7; discussion 8. doi:10.1097/TA.0b013e318068b1ed.
- [25] Wolthuis EK, Veelo DP, Choi G, Determann RM, Korevaar JC, Spronk PE, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes does not influence the prescription of opioids or sedatives. *Crit Care* 2007; 11:R77. doi:10.1186/cc5969.
- [26] Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1. doi:10.1186/cc8230.

- [27] Beitler JR, Schoenfeld D a., Thompson BT. Preventing ARDS. *CHEST J* 2014; 146:1102. doi:10.1378/chest.14-0555.
- [28] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–75. doi:10.1056/NEJMoa062200.
- [29] Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999:409–17.
- [30] Kwan P, Gomez M, Cartotto R. Safe and successful restriction of transfusion in burn patients. *J Burn Care Res* 2004; 27:826–34. doi:10.1097/01.BCR.0000245494.45125.3E.
- [31] Tompkins RG. Survival from Burns in the New Millennium. *Ann Surg* 2015; 261:263–8. doi:10.1097/SLA.0000000000000623.
- [32] Baxter CR, Shires T. Physiological Response To Crystalloid Resuscitation of Severe Burns. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 150:874–94. doi:10.1111/j.1749-6632.1968.tb14738.x.
- [33] Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns* 2017; 43:249–57. doi:10.1016/j.burns.2016.08.013.
- [34] Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in europe: A systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 2010; 14:R188. doi:10.1186/cc9300.
- [35] Santos JV, Souza J, Amarante J, Freitas A. Burden of Burns in Brazil from 2000 to 2014: A Nationwide Hospital-Based Study. *World J Surg* 2017; 41:2006–12. doi:10.1007/s00268-017-3988-5.
- [36] Citron I, Amundson J, Saluja S, Guilloux A, Jenny H, Scheffer M, et al. Assessing burn care in Brazil: An epidemiologic, cross-sectional, nationwide study. *Surg (United States)* 2018; 163: supplementary appendix S1 and S2. doi:10.1016/j.surg.2017.11.023.
- [37] Artz CP, Reiss E. Calculator for estimating early fluid requirements in burns. *JAMA* 1954; 155:1156. doi:10.1001/jama.1954.73690310006007f.

- [38] Pruitt BA. The burn patient: I. Initial care. *Curr Probl Surg* 1979; 16:1–62. doi:10.1016/S0011-3840(79)80006-4.
- [39] Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation: “pushing the pendulum back”. *J Trauma* 2000; 49:567–8.
- [40] Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, Round KA, Blayney CB, Carrougher GJ, et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns* 2004; 30:464–6. doi:10.1016/j.burns.2004.01.021.
- [41] Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, Possenti PP, Pineau M, D’Aiuto M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma* 2000; 49:387–91.
- [42] Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: A multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245:622–8. doi:10.1097/01.sla.0000252572.50684.49.
- [43] Greenhalgh DG. Burn resuscitation: The results of the ISBI/ABA survey. *Burns* 2010; 36:176–82. doi:10.1016/j.burns.2009.09.004.
- [44] Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, et al. Predicting Increased Fluid Requirements During the Resuscitation of Thermally Injured Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2004; 56:404–14. doi:10.1097/01.TA.0000075341.43956.E4.
- [45] Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel Von Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004; 30:798–807. doi:10.1016/j.burns.2004.06.016.
- [46] Arlati S, Storti E, Pradella V, Bucci L, Vitolo A, Pulici M. Decreased fluid volume to reduce organ damage: A new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Resuscitation* 2007; 72:371–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.07.010.
- [47] Rizzo JA, Rowan MP, Driscoll IR, Chung KK, Friedman BC. Vitamin C in Burn Resuscitation. *Crit Care Clin* 2016; 32:539–46. doi:10.1016/j.ccc.2016.06.003.

- [48] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of Resuscitation Fluid Volumes in Severely Burned Patients Using Ascorbic Acid Administration: A Randomized, Prospective Study. *Arch Surg* 2000; 135:326–31. doi:10.1001/archsurg.135.3.326.
- [49] Henschke A, Lee R, Delaney A. Burns management in ICU: Quality of the evidence: A systematic review. *Burns* 2016; 42:1173–82. doi:10.1016/j.burns.2016.02.025.
- [50] Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1944; 79:352–8.
- [51] Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns* 2009; 35:4–14. doi:10.1016/j.burns.2008.03.008.
- [52] The ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13:153. doi:10.1186/1745-6215-13-153.
- [53] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–29.
- [54] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–10.
- [55] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982; 11:260–2.
- [56] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2:1–138.
- [57] Busche MN, Roettger A, Herold C, Vogt PM, Rennekampff HO. Evaporative water loss in superficial to full thickness burns. *Ann Plast Surg* 2016; 77:401–5. doi:10.1097/SAP.0000000000000845.
- [58] Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098–1098. doi:10.1056/NEJM198710223171717.

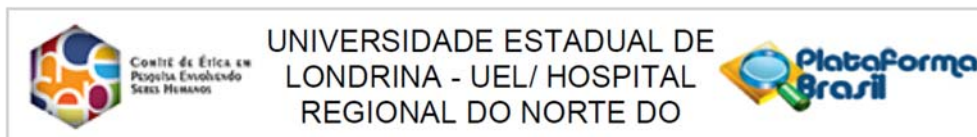
[59] Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1503–10. doi:10.1016/0895-4356(95)00048-8.

[60] Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression. *Am J Epidemiol* 2007; 165:710–8. doi:10.1093/aje/kwk052.

ANEXOS

ANEXO 1

Parecer consubstanciado do CEP


PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE UM CONJUNTO DE PROTOCOLOS ASSISTENCIAIS PARA A PREVENÇÃO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE QUEIMADO

Pesquisador: Marcos Toshiyuki Tanita

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44807915.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

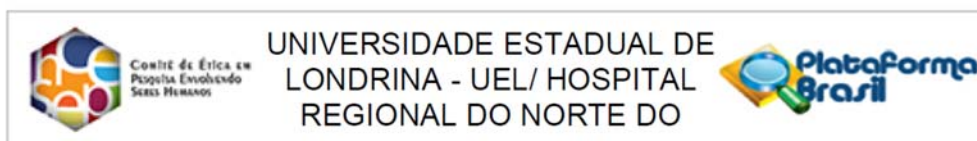
Número do Parecer: 1.058.891

Data da Relatoria: 11/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa de doutorado do programa de pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, para avaliar um conjunto de protocolos assistenciais para a prevenção de síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes queimados. Trata-se de um estudo clínico, quasi experimental, não controlado, do tipo antes e depois, comparando protocolos padrão versus um conjunto de protocolos assistenciais que inclui uma estratégia de ventilação mecânica protetora, protocolo de manejo restritivo de fluidos, protocolo restritivo de transfusão de hemácias, protocolo de despertar diário e teste de respiração espontânea. O estudo será desenvolvido em duas fases. Durante a primeira fase, a prática vigente de ventilação mecânica, manejo de fluidos, protocolo de transfusão de hemácias e sedação e analgesia serão mantidos. Durante a segunda fase os pacientes serão abordados segundo estes novos protocolos. Cada fase terá a duração aproximada de 2 anos ou até a inclusão de 214 pacientes (107 em cada período). Se o paciente estiver sendo tratado nos anos de 2015 e 2016 ele receberá o tratamento padrão oferecido pela equipe de saúde do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná. Se o paciente estiver sendo tratado nos anos de 2016 e 2017 ele receberá o tratamento segundo os novos protocolos do estudo que incluem uma estratégia de ventilação mecânica considerada protetora, uso restrito de fluidos e diuréticos de

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455
CEP: 86.057-970
E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.058.891

acordo com recomendações internacionais, uso restrito de transfusão sanguínea e avaliação sistemática diária para suspensão de sedação e retirada da ventilação mecânica.

Critério de Inclusão:

- Todos os pacientes com lesão térmica, intubados e em suporte ventilatório mecânico há no máximo 24 horas serão considerados para o estudo.

Critério de Exclusão:

- Idade 18 anos.
- Diagnóstico atual de SDRA.
- Paciente fora de perspectiva terapêutica, candidato a cuidado paliativo exclusivo (p.ex. paciente moribundo, com morte iminente ou paciente com câncer em cuidado paliativo exclusivo).
- Paciente incluído previamente.
- Paciente em hemodiálise.
- Ausência de TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Determinar se um conjunto de protocolos assistenciais que inclui uma estratégia de ventilação mecânica protetora com volume corrente 6 ml/kg e pressão de platô 30 cm H₂O, protocolo de manejo restritivo de fluidos, protocolo restritivo de transfusão de hemácias e protocolo de despertar diário e teste de respiração espontânea pode reduzir a incidência da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em 28 dias no paciente grande queimado quando comparado às estratégias padrão.

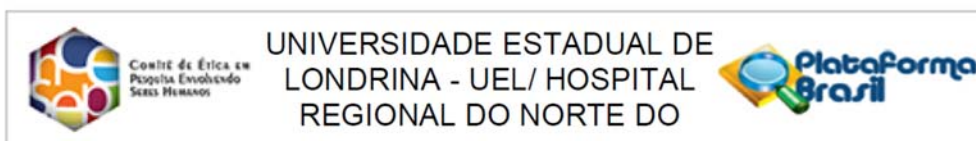
Secundário: Avaliar o efeito de um conjunto de abordagens relacionadas à ventilação mecânica, manejo de fluidos, sedação e analgesia e transfusão de hemácias sobre os seguintes desfechos: tempo de hospitalização; dias livres de ventilação mecânica; balanço hídrico; transfusão de hemácias; insuficiência renal aguda; novo choque; sobrevida em 28 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como todos os pacientes em ventilação mecânica admitidos em uma UTI, o paciente queimado também pode estar sujeito a insuficiência renal aguda, acidose respiratória, novo choque, reações transfusionais, agitação por breves períodos de tempo, puxar acidentalmente dispositivos invasivos como sondas, drenos e cateteres.

Benefícios: Acredita-se que a aplicação destes protocolos simultaneamente seja mais benéfica que a aplicação de cada um deles individualmente. Considerando que mais da metade dos pacientes queimados em ventilação mecânica, admitidos numa UTI, evolui com SDRA, mesmo com todo o tratamento disponível hoje, o benefício em potencial é grande. Os resultados deste estudo podem contribuir para a prevenção da Síndrome do desconforto respiratório agudo.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.058.891

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante para área, pois existe uma lacuna no conhecimento epidemiológico a respeito da SDRA em pacientes queimados e o impacto, nesta população, de um conjunto de protocolos assistenciais que incluem uma estratégia de ventilação mecânica protetora, manejo restritivo de fluidos e transfusão de hemácias e teste de despertar diário e respiração espontânea. Segundo o pesquisador não foi encontrado na literatura, dados sobre a incidência de SDRA após a implantação destes protocolos nesta população específica, justificando, portanto a realização deste estudo visando descrever dados de incidência, fatores de risco, variáveis clínicas e fisiológicas, bem como dados de sobrevida destes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão ok.

Recomendações:

Recomendamos informar nos critérios de exclusão que serão excluídos do estudo pacientes com idade menor a 18 anos pois, do jeito que está escrito entende-se que serão excluídos somente pacientes com 18 anos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

LONDRINA, 12 de Maio de 2015

Assinado por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
 (Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
UF: PR Município: LONDRINA	
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br

ANEXO 2

Termo de consentimento livre e esclarecido



Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde | 1
Prevenção de SDRA no paciente queimado

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE UM CONJUNTO DE PROTOCOLOS ASSISTENCIAIS PARA A PREVENÇÃO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE QUEIMADO

Informações aos Participantes

Prezado(a) Senhor(a),

Como representante legal do Sr(a) _____,

gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa “ESTUDO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE UM CONJUNTO DE PROTOCOLOS ASSISTENCIAIS PARA A PREVENÇÃO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO NO PACIENTE QUEIMADO”. O objetivo da pesquisa é avaliar se um conjunto de protocolos de tratamento reduz a frequência da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) que é uma complicação grave que pode ocorrer no paciente queimado. Sua participação é muito importante e se daria da seguinte forma: após a assinatura desse termo de consentimento serão coletados dados do prontuário do paciente para avaliar o tratamento e a evolução do quadro de saúde dele. Se o paciente estiver sendo tratado nos anos de 2015 e 2016 ele receberá o tratamento padrão oferecido pela equipe de saúde do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná. Se o paciente estiver sendo tratado nos anos de 2016 e 2017 ele receberá o tratamento segundo os novos protocolos do estudo que incluem uma estratégia de ventilação mecânica considerada protetora, uso restrito de fluidos e diuréticos de acordo com recomendações internacionais, uso restrito de transfusão sanguínea e avaliação sistemática diária para suspensão de sedação e retirada da ventilação mecânica.

A participação nesse estudo é totalmente voluntária. Seu familiar (paciente) não tem que obrigatoriamente fazer parte dele. Se aceitar participar, o consentimento poderá ser retirado pelo senhor(a) ou pelo(a) paciente em qualquer momento por qualquer motivo, sem que esta decisão cause qualquer prejuízo no tratamento.

Por que este estudo está sendo feito?

Os pulmões, que são órgãos repletos de ar quando estão saudáveis, se enchem de líquidos e/ou se colabam nos pacientes com SDRA, prejudicando a respiração. E os pacientes queimados parecem estar mais vulneráveis a esta doença.

A SDRA é uma doença frequente (até 60% dos pacientes queimados em ventilação mecânica podem desenvolver a SDRA) e grave e o uso de respiradores mecânicos é fundamental para a vida dos



pacientes nesta fase. A respiração artificial deve ser mantida até que os pacientes sejam capazes de respirar sozinhos novamente. Entretanto, mesmo com o uso dos respiradores mecânicos, das melhores técnicas para se ajustar esses aparelhos e com os melhores tratamentos de suporte disponíveis hoje, cerca de metade dos pacientes ainda morrem de SDRA devido à gravidade da doença. Portanto, a prevenção parece ser a melhor maneira de combater esta doença.

Alguns estudos já foram realizados nessa área e demonstraram que:

- 1) ajustes nos respiradores podem beneficiar os pacientes muito graves e foi demonstrado que o uso de pequenos volumes de ar durante a ventilação mecânica foi capaz de prevenir a SDRA em alguns casos;
- 2) o uso sensato de fluidos e diuréticos também foi benéfico em pacientes muito graves e pode diminuir o risco de evoluir com esta doença em alguns casos;
- 3) a transfusão de hemácias (células vermelhas) é necessária nos casos de anemia grave, por outro lado, estudos demonstraram que a transfusão de hemácias pode aumentar o risco de SDRA em alguns pacientes. Sabendo disso, alguns estudos demonstraram que o uso criterioso de transfusões de hemácias reduziu o risco de SDRA em alguns casos;
- 4) a retirada prudente e mais ágil da ventilação mecânica também pode reduzir o risco de SDRA em alguns casos, porque isto deve reduzir o tempo de exposição ao ventilador mecânico e o risco de pneumonia.

Qual é o objetivo desse estudo?

O objetivo desse estudo é avaliar se a aplicação conjunta de todos estes protocolos assistenciais (ventilação mecânica protetora, uso sensato de transfusões de hemácias, soros, fluidos e diuréticos e retirada prudente da ventilação mecânica) pode reduzir o risco de SDRA no paciente queimado.

Quais são os procedimentos realizados no estudo?

A participação na pesquisa é voluntária. Se consentir que o(a) paciente participe desse estudo, ele(a) irá receber o tratamento padrão ou o conjunto de protocolos assistenciais propostos no estudo, dependendo da data de inserção no estudo. A equipe do estudo deve acompanhá-lo durante o período de internação da UTI ou vigésimo oitavo dia de hospitalização, o que ocorrer primeiro.

Quais são os possíveis benefícios do estudo?

Acredita-se que a aplicação destes protocolos simultaneamente seja mais benéfica que a aplicação de cada um deles individualmente. Considerando que mais da metade dos pacientes queimados em ventilação mecânica, admitidos numa UTI, evolui com SDRA, mesmo com todo o tratamento disponível hoje, o benefício em potencial é grande. Além disso, caso seja comprovado o



benefício, ele(a) estará contribuindo para que, após o resultado do estudo, muitos pacientes como ele(a) não evoluam com esta complicação grave e com alto risco de óbito.

Quais são os possíveis riscos do estudo?

Como todos os pacientes em ventilação mecânica admitidos em uma UTI, o paciente queimado também pode estar sujeito a insuficiência renal aguda, acidose respiratória, novo choque, reações transfusionais, agitação por breves períodos de tempo, puxar acidentalmente dispositivos invasivos como sondas, drenos e cateteres. Caso algum evento ocorra, todos os esforços para a reversão de tais eventos serão realizados, o tratamento deverá seguir o protocolo institucional para estas situações e os dispositivos invasivos retirados acidentalmente serão recolocados imediatamente se houver necessidade.

Existe algum custo e reembolso?

Não. A participação no estudo não envolve nenhum custo para o(a) senhor(a), o(a) paciente ou convênio de saúde. Dessa forma não há reembolso ou qualquer tipo de recompensa financeira.

E se eu não quiser participar do estudo, há outra opção?

O(A) senhor(a) pode livremente escolher se consente ou não a participação do(a) paciente no estudo. Se não quiser, todos os cuidados na UTI e durante toda a internação serão oferecidos conforme rotina da instituição.

As minhas informações e os resultados dos meus exames serão confidenciais?

Os dados só serão usados para os propósitos do estudo e serão mantidos em confidencialidade. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum paciente participante.

Eu posso desistir de participar do estudo?

Se você decidir pela participação voluntária do(a) paciente no estudo, o senhor(a) poderá retirar o consentimento em qualquer momento, sem que isso traga prejuízos para ele(a). Ressaltamos que todos os cuidados nesta instituição continuarão sendo oferecidos. Da mesma maneira, quando o(a) paciente estiver em condições de se comunicar, ele(a) poderá também retirar seu consentimento caso não concorde com sua participação na pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. Se você tiver qualquer dúvida em relação aos direitos dos



participantes de pesquisa clínica ou em relação aos aspectos éticos envolvidos, fique à vontade para entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto as LABESC – Laboratório Escola, na Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR445), Campus Universitário, telefone (43) 3371-5455 e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

A equipe do estudo está à disposição para prestar quaisquer esclarecimentos antes, durante e após o estudo nos seguintes telefones:

Dr. Marcos Toshiyuki Tanita: (43) 3371-2466 ou (43) 9607-1314

Dr. Cintia Magalhães Carvalho Grion: (43) 3371-2466 ou (43) 9994-5090

Formulário de Consentimento

Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados, estou ciente dos possíveis riscos e benefícios e, em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Receberei uma cópia deste documento.

Nome do Participante

Nome do Representante Legal

Assinatura do Representante Legal

____/____/_____
Data

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

____/____/_____
Data

ANEXO 3

CRF (case report form)

Universidade Estadual de Londrina – Programa de pós graduação em Ciências da Saúde
Prevenção de SDRAs no paciente queimado | 1

IDENTIFICAÇÃO

1 Centro: _____ Data: []/[]/[]

2 Nome do paciente: _____

2.1 Sexo: Feminino Masculino

2.2 Data de nascimento: []/[]/[]

2.3 RG: _____ 2.4 CPF: _____ 2.4 Registro hospitalar: _____

2.5 Email: _____

2.6 Endereço: _____

2.7 CEP: [] [] [] [] [] [] [] [] 2.8 Cidade: _____ 2.9 Estado: [] []

2.10 Tel residencial: () _____ 2.11 Celular: () _____ 2.12 Comercial: () _____

FORMULÁRIO DE CONTATO

3 Contato #1

3.1 Relação com o paciente: _____ 3.2 Nome: _____

3.3 Endereço: _____

3.4 CEP: [] [] [] [] [] [] [] [] 3.5 Cidade: _____ 3.6 Estado: [] []

3.7 Tel residencial: () _____ 3.8 Celular: () _____ 3.9 Comercial: () _____

4 Contato #2

4.1 Relação com o paciente: _____ 4.2 Nome: _____

4.3 Endereço: _____

4.4 CEP: [] [] [] [] [] [] [] [] 4.5 Cidade: _____ 4.6 Estado: [] []

4.7 Tel residencial: () _____ 4.8 Celular: () _____ 4.9 Comercial: () _____

TRIAGEM**1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- 1.1 Queimadura > 20% ou lesão inalatória Sim Não
- 1.2 Suporte ventilatório mecânico invasivo Sim Não
- 1.3 Data da intubação oro-traqueal: [][]/[][]/[][][][][]

2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 2.1 Idade < 18 anos Sim Não
- 2.2 Diagnóstico atual de SDRAs moderada ou grave Sim Não
- 2.3 Paciente fora de perspectiva terapêutica, candidato a cuidado paliativo exclusivo (p.ex. paciente moribundo, com morte iminente ou paciente com câncer em cuidado paliativo exclusivo) Sim Não
- 2.4 Paciente incluído previamente Sim Não
- 2.5 Paciente em hemodiálise Sim Não
- 2.6 Período de internação inferior a 24 horas
- 2.7 Paciente reinternado na unidade
- 2.8 Ventilação mecânica < 24 horas
- 2.9 Queimadura maior que 7 dias

CARACTERIZAÇÃO DA QUEIMADURA

- 3 Data do acidente: [][]/[][]/[][][][][] Hora: [][]:[][]
- 5 Data da admissão hospitalar: [][]/[][]/[][][][][] Hora: [][]:[][]
- 6 Data da admissão na UTI: [][]/[][]/[][][][][] Hora: [][]:[][]
- 7 Etiologia: Térmica Química Elétrica Radiação Escaldo Outras
- 8 Agente: Álcool Gasolina Líquidos quentes Vapor Gás Óleo
 Alta tensão Arco voltaico Ácido Soda cáustica Incêndio Outros
- 9 Superfície corporal total: [][][]% 1º grau: [][][]% 2º grau: [][][]% 3º grau: [][][]%
- 10 Local: Face Pescoço Tronco anterior Tronco Posterior Abdome
 MMSS MMII Períneo Pé Mão
- 11 Lesão inalatória: Sim Não
- 12 Motivo: Acidente doméstico Acidente de trabalho Suicídio Homicídio

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS – DIA ZERO**1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS**1.1 Altura (cm): 1.2 Peso ideal predito (kg): 1.3 Peso real (kg): **2 APACHE II (pior valor das 24 horas)**2.1 Temperatura (°C): 2.2 Frequência respiratória (rpm): 2.3 Frequência cardíaca (bpm): 2.4 Pressão arterial (mmHG): 2.5 Glasgow: 2.6 Pós-operatório imediato: Sim Não2.7 Cirurgia de urgência: Sim Não2.8 Doença crônica: Sim Não Hepática Cardiovascular Respiratória Renal Imunossupressão2.9 Comorbidades: Sim Não Câncer Diabetes mellitus Hipertensão arterial2.10 Creatinina (mg/dl): 2.11 pH arterial: 2.12 Leucócitos (células/mm³): 2.13 PaO₂ (mmHg): 2.14 Hematócrito (%): 2.15 PaCO₂ (mmHg): 2.16 FiO₂ (%): 2.17 HCO₃ (mEq/L): 2.18 Na (mEq/L): 2.19 K (mEq/L): **3 DISFUNÇÃO ORGÂNICA**

3.1 Pressão arterial e vasopressores:

 PAM ≥ 70 mmHg PAM < 70 mmHg Dopamina ≤ 5 µg/kg/min ou Dobutamina Dopamina > 5 µg/kg/min ou Noradrenalina ≤ 0,1 µg/kg/min Dopamina > 15 µg/kg/min ou Noradrenalina > 0,1 µg/kg/min3.2 Plaquetas (mil/mm³): 3.3 Creatinina (mg/dL): 3.4 Bilirrubina total (mg/dL): 3.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): 3.6 Glasgow: **4. VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS E VENTILAÇÃO MECÂNICA**4.1 Volume corrente (ml): 4.2 pH: 4.3 PEEP (cmH₂O): 4.4 PaO₂ (mmHg): 4.5 Frequência respiratória total (rpm): 4.6 PaCO₂ (mmHg): 4.7 Pressão de platô (cmH₂O): 4.8 HCO₃ (mmHg): 4.9 FiO₂ (%):

SEGUIMENTO – DIA 1

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg PAM < 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Dobutamina Dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina \leq 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 Dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- 1.2 Plaquetas (mil/mm^3): [] [] [] [] 1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], []
 1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], [] 1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] []
 1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemida (mg): [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim NãoSe a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

- 4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] [] 4.2 pH: [] [], [] []
 4.3 PEEP (cmH_2O): [] [] 4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] []
 4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] [] 4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] []
 4.7 Pressão de platô (cmH_2O): [] [] 4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], []
 4.9 FiO₂ (%): [] [] []

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não

- 5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã):
-
- +4
-
- +3
-
- +2
-
- +1
-
- 0
-
- 1
-
- 2
-
- 3
-
- 4
-
- 5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR > 35 rpm, ou < 8 rpm por 5 minutos ou mais Hipoxemia (SpO₂ < 88% por \geq 5 min)
 Alterações abruptas no nível de consciência Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia (> 130 bpm) ou bradicardia (< 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

- 5.3 Extubação: Sim Não
 Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 2

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Dobutamina
 Dopamina $>$ 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina $>$ 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- PAM $<$ 70 mmHg
 Dopamina $>$ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina \leq 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

1.2 Plaquetas (mil/mm³): [] [] [] []

1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], []

1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], []

1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] []

1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemda (mg): [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] []

4.2 pH: [] [], [] []

4.3 PEEP (cmH₂O): [] []4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] []

4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] []

4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] []4.7 Pressão de platô (cmH₂O): [] []4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], []4.9 FiO₂ (%): [] [] []

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS?

 Sim Não5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã): +4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR $>$ 35 rpm, ou $<$ 8 rpm por 5 minutos ou mais
 Alterações abruptas no nível de consciência
 Hipoxemia (SpO₂ $<$ 88% por \geq 5 min)
 Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia ($>$ 130 bpm) ou bradicardia ($<$ 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

5.3 Extubação: Sim Não Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 3

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 μ g/kg/min ou Dobutamina
 Dopamina $>$ 15 μ g/kg/min ou Noradrenalina $>$ 0,1 μ g/kg/min
- PAM $<$ 70 mmHg
 Dopamina $>$ 5 μ g/kg/min ou Noradrenalina \leq 0,1 μ g/kg/min

1.2 Plaquetas (mil/mm³): [] [] [] []

1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], []

1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], []

1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] []

1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemida (mg): [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] []

4.2 pH: [] [], [] []

4.3 PEEP (cmH₂O): [] []4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] []

4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] []

4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] []4.7 Pressão de platô (cmH₂O): [] []4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], []4.9 FiO₂ (%): [] [] []5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã): +4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR $>$ 35 rpm, ou $<$ 8 rpm por 5 minutos ou mais
 Alterações abruptas no nível de consciência
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia ($>$ 130 bpm) ou bradicardia ($<$ 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)
- Hipoxemia (SpO₂ $<$ 88% por \geq 5 min)
 Arritmia cardíaca aguda

5.3 Extubação: Sim Não Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 4

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg PAM < 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 μ g/kg/min ou Dobutamina Dopamina > 5 μ g/kg/min ou Noradrenalina \leq 0,1 μ g/kg/min
 Dopamina > 15 μ g/kg/min ou Noradrenalina > 0,1 μ g/kg/min

- 1.2 Plaquetas (mil/mm³): [][][][] 1.3 Creatinina (mg/dL): [][], [][]
 1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [][], [][] 1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [][][]
 1.6 Glasgow: [][]

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [][][][][]

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [][][][][]

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemda (mg): [][][][]

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [][][], [][] e o total de unidades: [][][]

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

- 4.1 Volume corrente (ml): [][][][][] 4.2 pH: [][], [][][]
 4.3 PEEP (cmH₂O): [][] 4.4 PaO₂ (mmHg): [][][]
 4.5 Frequência respiratória total (rpm): [][] 4.6 PaCO₂ (mmHg): [][][]
 4.7 Pressão de platô (cmH₂O): [][] 4.8 HCO₃ (mmHg): [][][], [][]
 4.9 FiO₂ (%): [][][]

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã): +4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR > 35 rpm, ou < 8 rpm por 5 minutos ou mais Hipoxemia (SpO₂ < 88% por \geq 5 min)
 Alterações abruptas no nível de consciência Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia (> 130 bpm) ou bradicardia (< 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

5.3 Extubação: Sim Não
 Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 5

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg PAM < 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Dobutamina Dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina \leq 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 Dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- 1.2 Plaquetas (mil/mm³): [] [] [] [] 1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], [] []
 1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], [] [] 1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] [] []
 1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemida (mg): [] [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

- 4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] [] 4.2 pH: [] [], [] []
 4.3 PEEP (cmH₂O): [] [] 4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] [] []
 4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] [] 4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] [] []
 4.7 Pressão de platô (cmH₂O): [] [] 4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], [] []
 4.9 FiO₂ (%): [] [] [] []

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não

- 5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã):
-
- +4
-
- +3
-
- +2
-
- +1
-
- 0
-
- 1
-
- 2
-
- 3
-
- 4
-
- 5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR > 35 rpm, ou < 8 rpm por 5 minutos ou mais Hipoxemia (SpO₂ < 88% por \geq 5 min)
 Alterações abruptas no nível de consciência Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia (> 130 bpm) ou bradicardia (< 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

- 5.3 Extubação:
-
- Sim
-
- Não
-
-
- Programada
-
- Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 6

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg PAM < 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Dobutamina Dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina \leq 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 Dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- 1.2 Plaquetas (mil/mm^3): [] [] [] [] 1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], [] []
 1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], [] [] 1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] [] []
 1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemida (mg): [] [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

- 4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] [] 4.2 pH: [] [], [] []
 4.3 PEEP (cmH₂O): [] [] 4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] [] []
 4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] [] 4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] [] []
 4.7 Pressão de platô (cmH₂O): [] [] 4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], [] []
 4.9 FiO₂ (%): [] [] [] []

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não

- 5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã):
-
- +4
-
- +3
-
- +2
-
- +1
-
- 0
-
- 1
-
- 2
-
- 3
-
- 4
-
- 5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR > 35 rpm, ou < 8 rpm por 5 minutos ou mais Hipoxemia (SpO₂ < 88% por \geq 5 min)
 Alterações abruptas no nível de consciência Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia (> 130 bpm) ou bradicardia (< 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

- 5.3 Extubação: Sim Não
 Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF

7 ÓBITO

 Sim Não

SEGUIMENTO – DIA 7

Data: []/[]/[]

1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

1.1 Pressão arterial e vasopressores:

- PAM \geq 70 mmHg PAM < 70 mmHg
 Dopamina \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Dobutamina Dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina \leq 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 Dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou Noradrenalina > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- 1.2 Plaquetas (mil/mm^3): [] [] [] [] 1.3 Creatinina (mg/dL): [] [], []
 1.4 Bilirrubina total (mg/dL): [] [], [] 1.5 Relação PaO₂/FiO₂ (mmHg): [] [] []
 1.6 Glasgow: [] []

2 BALANÇO HÍDRICO

2.1 Entradas (ml): [] [] [] [] []

Infusões endovenosas incluindo suporte nutricional parenteral, hemoderivados, dieta enteral, diluições de suplementos e medicamentos via sonda

2.2 Saídas (ml): [] [] [] [] []

Débito urinário, volume ultrafiltrado durante a hemodiálise e outras perdas por drenos e sondas

2.3 Hemodiálise: Sim Não

2.4 Dose total de furosemida (mg): [] [] [] []

3 O PACIENTE RECEBEU HEMÁCIAS?

 Sim NãoSe a resposta for sim, favor anotar a hemoglobina (g/dl): [] [], [] e o total de unidades: [] []

4 O PACIENTE ESTÁ EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder questões 4.1 a 4.9

- 4.1 Volume corrente (ml): [] [] [] [] 4.2 pH: [] [], [] []
 4.3 PEEP (cmH_2O): [] [] 4.4 PaO₂ (mmHg): [] [] []
 4.5 Frequência respiratória total (rpm): [] [] 4.6 PaCO₂ (mmHg): [] [] []
 4.7 Pressão de platô (cmH_2O): [] [] 4.8 HCO₃ (mmHg): [] [], []
 4.9 FiO₂ (%): [] [] []

5 O PACIENTE UTILIZOU SEDATIVOS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? Sim Não5.1 RASS (entre 7 e 10 horas da manhã): +4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5

5.2 Foi realizado o teste de respiração espontânea?

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor responder a questão 5.3

5.3 O paciente foi aprovado no teste de respiração espontânea? Sim Não

Se a resposta for não, favor indicar o motivo:

- FR > 35 rpm, ou < 8 rpm por 5 minutos ou mais Hipoxemia (SpO₂ < 88% por \geq 5 min)
 Alterações abruptas no nível de consciência Arritmia cardíaca aguda
 Dois ou mais sinais de insuficiência respiratória (taquicardia (> 130 bpm) ou bradicardia (< 60 bpm), uso de musculatura acessória, movimentos paradoxais abdominais, sudorese, dispneia importante)

5.3 Extubação: Sim Não
 Programada Acidental

6 SDRA

 Sim Não

Se a resposta for sim, favor preencher formulário SDRA ao final do CRF


7 ÓBITO

 Sim Não

FORMULÁRIO SDRA

- Insuficiência respiratória de instalação aguda Sim Não
- Infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar Sim Não
- Hipoxemia grave, definida como relação $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ com PEEP ≥ 5 cmH₂O Sim Não
- Ausência de hipertensão atrial esquerda de acordo com o julgamento da equipe médica assistente (sinais clínicos ou ecocardiográficos) Sim Não
- Presença de um fator de risco para lesão pulmonar Sim Não
- Data da primeira gasometria arterial com relação $PaO_2/FiO_2 \leq 300$: []/[]/[]
- Data da Extrubação: []/[]/[]

TÉRMINO DO SEGUIMENTO**1 STATUS VITAL AO TERMINO NA INTERNAÇÃO**

- 1.1 Óbito Sim Não
 Se a resposta for sim, favor anotar a data do óbito: []/[]/[]
- 1.2 Data da alta da UTI: []/[]/[]
- 1.3 Data da alta hospitalar: []/[]/[]

ANEXO 4

Guia para autores



BURNS

Journal of the International Society for Burn Injuries

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Audience	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.2
• Editorial Board	p.2
• Guide for Authors	p.4



ISSN: 0305-4179

DESCRIPTION

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.

Topics covered by *Burns* include: the effects of smoke on man and animals, their tissues and cells; the responses to and treatment of patients and animals with chemical injuries to the skin; the biological and clinical effects of cold injuries; surgical techniques which are, or may be relevant to the treatment of burned patients during the acute or reconstructive phase following injury; well controlled laboratory studies of the effectiveness of anti-microbial agents on infection and new materials on scarring and healing; inflammatory responses to injury, effectiveness of related agents and other compounds used to modify the physiological and cellular responses to the injury; experimental studies of burns and the outcome of burn wound healing; regenerative medicine concerning the skin.

Burns seeks to publish suitable material submitted by all professions involved in the care, treatment and prevention of burn injuries.

Burns has an Impact Factor of 1.950 in the 2010 Journal Citation Reports®, published by Thomson Reuters.

AUDIENCE

Burns surgeons, plastic surgeons, anaesthetists, intensivists, researchers, nursing staff, paramedics, dieticians, physical therapists, occupational therapists, sociologists and epidemiologists.

IMPACT FACTOR

2016: 2.056 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2017

ABSTRACTING AND INDEXING

Medline/Index Medicus
 PubMed
 Science Citation Index Expanded
 Current Contents
 EMBASE
 Scopus

EDITORIAL BOARD

Editor

S.E. Wolf, Professor, Department of Surgery, UTMB Galveston, 815 Market Street, Galveston, TX 77550

Associate Editor

J. P. Barret, Barcelona, Spain

Emeritus Editors

J.W.L. Davies, Hampshire, UK

P.G. Shakespeare, Salisbury, Wiltshire, UK

Senior Members

R.B. Ahuja, New Delhi, India

M. Babu, Chennai, India

L.C. Cancio, San Antonio, Texas, USA

P. Dziejwski, Chelmsford, UK

R. Gamelli, Maywood, California, USA

D. Greenhalgh, Sacramento, California, USA

M. Haberal, Ankara, Turkey

Y. Huang, Chongqing, China

D.A. Hudson, Cape Town, South Africa

L.-P. Kamolz, Graz, Austria

R.W. Kreis, Beverwijk, Netherlands

J. Latarjet, Lyon, France

D.P. Mackie, Beverwijk, Netherlands

N.S. Moiem, Birmingham, UK

M.J. Muller, Brisbane, Australia

S. Qaryoute, Amman, Jordan

J.R. Saffle, Salt Lake City, Utah, USA

F.P. Sjöberg, Linköping, Sweden

C. Song, Singapore

E.E. Tredget, Edmonton, Canada

F. Wood, Perth, Australia

Editorial Board

A. Bolgiani, Buenos Aires, Argentina

H. Borman, Ankara/Ankara Province, Turkey

K. Chung, Fort Sam Houston, TX, USA

H. Cleland, Melbourne, Victoria, Australia

K. Dunn, Manchester, UK

D. Edgar, Perth, Western Australia

V. Edwards-Jones, Manchester, UK

R.K. Gang, Bahrain

J. Haik, Ramat Gan, Israel

S. Hayek, Beirut, Lebanon

J. Jeng, Washington, District of Columbia, USA

M.G. Jeschke, Toronto, Ontario, Canada

R. Kimble, Brisbane, Australia

K. Kowalske, Dallas, Texas, USA

P. Kumar, Saudi Arabia

A. Lavrentieva, Thessaloniki, Greece

J. Leon-Villapalos, London, UK

A. Low, Uppsala, Sweden

G. Luo, Chongqing, China

A. R. Mabrouk, Cairo, Egypt

S. R. Mashreky, Bangladesh
W. J. Meyer, Galveston, Texas, USA
S. Monstrey, Ghent, Belgium
C. Murray, Fort Sam Houston, TX, USA
R. Nnabuko, Enugu, Nigeria
J. Oda, Tokyo, Japan
H. Onarheim, Bergen, Norway
N. Pallua, Aachen, Germany
T.L. Palmieri, Sacramento, California, USA
A. Papp, Vancouver, British Columbia, Canada
N. Piccolo, Gois, Brazil
T. Potokar, Morriston, Swansea, UK
H.-O. Rennekampff, Aachen, Germany
R.E. Roa, Santiago, Chile
D. Saitoh, Tokorozawa, Japan
R.L. Sheridan, Boston, Massachusetts, USA
Y. Shinozawa, Nasushiobara-Shi, Japan
P. Silverstein, Oklahoma City, Oklahoma, USA
A. Singer, Stonybrook, New York, USA
M. Spies, Regensburg, Germany
I. Steinvall, Linköping, Sweden
M. Stella, Torino, Italy
D. Supp, Cincinnati, Ohio, USA
N. van Loey, Beverwijk, Netherlands
Jos FPM Vloemans, Beverwijk, Netherlands
J. Vuola, Helsinki, Finland
J.M. Weber, Boston, Massachusetts, USA
M. Willebrand, Uppsala, Sweden
J. Wu, Chongqing, China
J.-Y. Yang, Tao Yuan Hsian, Taiwan
Z.Q. Yuan, Chongqing, China

GUIDE FOR AUTHORS

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/jbur> 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/jbur>. 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.

Burns no longer accepts Case Reports for publication. Authors may submit Case Reports as well as Full Length Articles to the new Open Access journal, Burns Open. See <http://www.burnsopen.com/> for information including Article Publication Fees. Manuscripts can be submitted via the EES site: <http://ees.elsevier.com/burns>.

Types of paper

Original Paper 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

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

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

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of 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; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). 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.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration 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. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), 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 in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

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

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, 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.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information.](#)

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information.](#)

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

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

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

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

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [green open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

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

Referees

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

PREPARATION

Use of word processing software

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

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

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class [elsarticle.cls](#) to prepare your manuscript and [BibTeX](#) to generate your bibliography.

Our [LaTeX site](#) has detailed submission instructions, templates and other information.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

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

Introduction

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

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Theory/calculation

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusions

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

Appendices

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

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-

case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

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

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Keywords

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

Abbreviations

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

Acknowledgements

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

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Nomenclature and units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult [IUB: Biochemical Nomenclature and Related Documents](#) for further information.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

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

Formats

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

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

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

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

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

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

Please do not:

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

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive**

information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's WebShop](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

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

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables must be placed on separate files and not embedded within the article text. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

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

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

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

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

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

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#) and [Zotero](#), as well as [EndNote](#). Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/burns>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

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

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

Examples:

Reference to a journal publication:

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

Reference to a book:

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

Reference to a chapter in an edited book:

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

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK. *Cancer statistics reports for the UK*, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] [5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also [Samples of Formatted References](#)).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. [More information and examples are available](#). Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Additional information

Please submit your original manuscript and figures online, together with a covering letter which should be signed by the corresponding author on behalf of all authors, including: A statement that all authors have made substantial contributions. All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance. A statement that the manuscript, including related data, figures and tables has not been previously published and that the manuscript is not under consideration elsewhere. The names and contact addresses (including e-mail) of 3 potential reviewers that have not been involved in the design, performance and discussion of the data and are not a co-worker. You may also mention persons who you would prefer not to review your paper.

Each of the following sections should begin on a new page: title page; abstract; text; acknowledgements; references; tables; legends for illustrations. The title page should give the following information: title of the article; names, initials and appointment held by each author; name of the department or institution to which the work should be attributed and name and address of the author responsible for correspondence. The second page should carry an abstract of not more than 200 words. It should embody the purpose of the study or investigation, basic procedures (study material, observational and analytical methods), main findings (with specific data and their statistical significance) and the principal conclusions.

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive 25 free paper offprints, or alternatively a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email

and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Webshop](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

Additional information

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

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>