



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL CHIRURGIE**

**Arsurile la nou-născut
Corelații clinico-biologice și implicații evolutive pe
termen lung**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DAN MIRCEA ENESCU

Student-doctorand:

MUNTEAN ANCUȚA

Cuprins

Introducere.....	2
I. Partea Generală	4
1. Generalități despre arsuri.....	4
1.1. Epidemiologie.....	4
1.2. Clasificarea arsurilor.....	4
1.3. Fiziopatologia	4
1.4. Evaluarea pacientului ars.....	5
1.5. Abordarea terapeutică a pacientului ars.....	6
2. Particularitățile pielii nou-născutului.....	8
2.1. Dezvoltarea țesutului cutanat fetal	8
2.2. Structura pielii	8
2.3. Fiziologia pielii nou-născutului	8
2.4. Implicații clinice	10
2.5. Arsurile la pacientul nou-născut	10
3. Vindecarea fără cicatrizare	11
3.1. Matrixul extracelular fetal	12
3.2. Colagenul.....	12
3.3. Acidul hialuronic	13
3.4. Proteoglicanii și modulatorii matricei extracelulare.....	13
3.5. Proteinele de adeziune	13
3.6. Mediatorii vindecării fără cicatrizare	13
3.7. Progrese și teorii noi în cercetarea procesului de vindecare fără cicatrizare.....	14
II. Contribuții personale.....	15
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	15
5. Arsurile la nou-născut - Analiza sistematică a literaturii de specialitate.....	16
5.1. Introducere.....	16
5.2. Material și metodă	16
5.3. Rezultate	16
5.4. Discuții.....	25
6. Arsurile la nou-născut - experiența unui centru terțiar	28
6.1. Introducere.....	28
6.2. Material și metodă	28
6.3. Rezultate	29
6.4. Discuții.....	37
7. Concluzii și contribuții personale	41
Bibliografie.....	44
Lista cu articole științifice publicate.....	51

Introducere

Arsurile majore reprezintă una din cele mai severe forme de traumatism, asociind un grad crescut de morbiditate și mortalitate.[1] Această patologie constituie o reală provocare pentru sistemul medical, impunând aplicarea unor strategii terapeutice complexe, bazate pe o abordare multidisciplinară, adaptată specificului fiecărui caz. Nou-născuții ce au suferit traumatisme prin arsură reprezintă o categorie particulară și complexă de pacienți. Managementul terapeutic al acestora reprezintă o provocare majoră, întrucât organismul nou-născuților, prin particularitățile sale anatomo-fiziologice și mecanismele imature de protecție imună și compensatorii, reacționează prin generarea unui răspuns sistemic neadecvat la stările de stres provocate de leziunea termică.

În prezent, nou-născutul nu este studiat ca o entitate individuală în managementul arsurilor, neexistând protocoale terapeutice elaborate și acceptate și nici date clare cu privire la evoluția acestor pacienți. Studiul arsurilor în subpopulația neonatală este esențial pentru identificarea principalelor cauze și mecanisme de producere, a rezultatelor tratamentelor aplicate, dar și pentru implementarea unor modalități de prevenție și a unor protocoale de management terapeutic. Cercetarea de față își propune conturarea unei imagini de ansamblu, atât la nivel global, cât și la nivel local, a traumatismelor prin arsură survenite la grupa de vârstă neonatală.

Un aspect interesant este faptul că pielea fetală este considerată a avea o serie de proprietăți specifice ce ar contribui la vindecarea leziunilor traumatiche într-o manieră regenerativă.[2] Pornind de la această afirmație ne-am propus studierea comparativă a procesului de vindecare a arsurilor survenite la nou-născuții la termen și la cei prematuri. Ipoteza de lucru este reprezentată de ideea că pielea nou-născuților prematuri păstrează caracteristicile pielii fetale, astfel leziunile de arsură suferite de această grupă de pacienți s-ar vindeca cu rezultate cosmetice superioare.

Un pas important în demersul de cercetare a constat în revizuirea atentă a literaturii în vederea stabilirii stadiului actual al cunoașterii în acest domeniu. Astfel, în cadrul părții generale, pe de o parte s-a discutat epidemiologia și fiziopatologia arsurilor și evaluarea și abordarea terapeutică a pacientului pediatric ce a suferit arsuri. Iar pe de altă parte, s-a acordat o atenție deosebită studiului particularităților pielii nou-născutului și procesului de vindecare necicatrizantă observat în cazul plăgilor fetale.

În cadrul părții speciale s-au realizat două studii ce au avut ca temă centrală arsurile la nou-născut. Primul studiu a fost reprezentat de o analiză sistematică a literaturii de

specialitate ce a avut ca scop conturarea unei imagini de ansamblu a patologiei alese la nivel global. Realizarea acestui studiu a fost esențială, întrucât, în urma identificării tuturor publicațiilor pe această temă, s-a format un eșantion de pacienți ce a permis obținerea unei mai bune înțelegeri a cauzelor și mecanismelor de producere a acestor traumatisme, a identificării factorilor de risc asociați acestei patologii în populația neonatală, studiul managementului terapeutic aplicat în diferite unități spitalicești și studiul prognosticului nou-născuților. Cel de-al doilea studiu a fost reprezentat de analiza descriptivă a experienței în tratamentul arsurilor la nou-născut a Clinicii de Chirurgie Plastică, Microchirurgie și Arsuri din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu". Obiectivele au fost reprezentate de identificarea numărului de cazuri, a mecanismelor și circumstanțelor de producere a traumatismelor, descrierea practicilor terapeutice și studierea prognosticului cu analiza comparativă a nou-născuților în funcție de vârsta gestațională. De asemenea, s-a realizat o analiză comparativă a lotului obținut din studiul literaturii de specialitate cu lotul propriu de pacienți manageriați în clinica noastră.

Cercetările efectuate prezintă un caracter interdisciplinar, adresându-se echipelor medicale din diverse domenii. Astfel, prin identificarea principalelor cauze de arsuri survenite în context iatrogen se atrage atenția personalului medical și auxiliar din cadrul secțiilor de neonatologie asupra potențialelor mecanisme de producere și se elaborează recomandări de prevenție. De asemenea, se oferă o imagine aprofundată asupra acestei patologii echipelor medicale din unitățile de primiri urgente și echipelor de chirurgie plastică, în vederea îmbunătățirii abordării terapeutice.

Studiul de față se înscrie pe direcțiile majore ale cercetării moderne din acest domeniu, iar la nivel național poate fi considerat o premieră. Studiind experiența clinicii noastre și coroborând rezultatele cu cele raportate în literatura de specialitate, s-au formulat un set de concluzii cu privire la cauzele, mecanismele de producere, tratamentul și prognosticul arsurilor în populația neonatală.

Sunt necesare cercetări viitoare pentru înțelegerea mecanismelor ce guvernează procesul de vindecare fără cicatrizare sau cu cicatrizare minimă. Acestea ar putea conduce la descoperirea unor noi strategii terapeutice bazate pe promovarea regenerării tisulare, ducând la obținerea unor rezultate superioare atât din punct de vedere cosmetic, cât și funcțional. Impactul acestora s-ar reflecta atât la nivel individual, din punct de vedere al calității vieții pacientului, cât și la nivelul sistemului de sănătate, prin îmbunătățirea calității îngrijirilor și scăderea costurilor aferente tratamentului sechelelor.

I. Partea Generală

1. Generalități despre arsuri

Arsurile reprezintă una din cele mai frecvente cauze de accidente și sunt evenimente medico-chirurgicale și psiho-sociale extrem de grave, cu risc vital și potențial invalidant. Obiectivele terapeutice esențiale sunt supraviețuirea, prevenirea complicațiilor de fază acută, preservarea funcțiilor segmentelor afectate, rezultat cosmetic satisfăcător, dar și limitarea consecințelor psihologice, permițând o reinserție socială rapidă și o bună calitate a vieții.[3]

1.1. Epidemiologie

Incidența și prevalența arsurilor variază în funcție de grupa de vârstă, sexul, situația socioeconomică și regiunea geografică. Deși în ultimii ani s-a înregistrat o scădere în incidența arsurilor, a severității acestora și a ratei de mortalitate [4], în țările în curs de dezvoltare, ele încă reprezintă una dintre principalele injurii la populația pediatrică, iar mortalitatea asociată arsurilor în aceste regiuni reprezintă 96% din rata globală.[1,5]

Arsurile au incidența maximă la copii cu vârsta sub 6 ani și la sexul masculin [6]. În cazul nou-născuților, arsurile sunt rare, fiind frecvent de natură domestică, în țările în curs de dezvoltare, și iatrogene, în țările dezvoltate.[7,8] Arsurile la copil pot fi non-accidentale, ele reprezentând 10% din totalul traumatismelor rezultate în urma unui abuz.[9]

1.2. Clasificarea arsurilor

După mecanismul de producere arsurile pot fi: termice, electrice, chimice, de iradiere și de abraziune / fricțiune.[10]

După profunzimea leziunii de arsură se clasifică în: gradul I (superficiale, epidermice), gradul II (grosime parțială), gradul III (grosime totală) și gradul IV.[11]

1.3. Fiziopatologia

Leziunile de arsura sunt compuse din trei zone: zona de coagulare (aria centrală, unde efectul este maximal și permanent), zona de stază (aria adiacentă, unde există posibilitatea oxigen-dependentă a reversibilității efectelor) și zona de hiperemie (aria periferică, ce se poate vindeca spontan).[12,13]

Repararea țesutului cutanat este un proces complex, dinamic și multistadial ce are ca scop refacerea integrității tegumentului lezat și se poate extinde pe durata câtorva ani, ducând la apariția țesutului cicatricial fibrozant.[2] Procesul de vindecare a unei leziuni

cutanate se realizează în patru stadii distincte, ce se suprapun parțial (Figura 1.1): hemostaza, procesul inflamator, faza de proliferare cu formarea de țesut nou și procesul de remodelare.

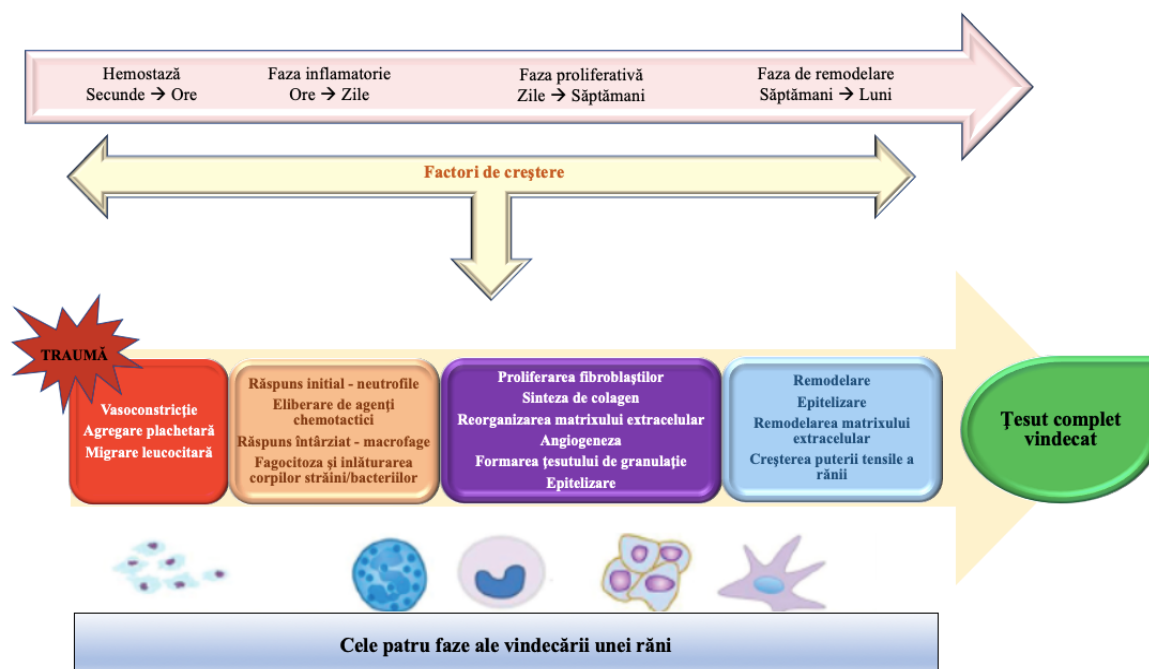


Figura 1.1. Stadiile procesului de vindecare (modificat după Thiruvoth et al [14])

1.4. Evaluarea pacientului ars

Planul de management al pacientului ars se stabilește în funcție de severitatea leziunilor. Bilanțul lezional al pacientului se realizează în funcție de suprafața, profunzimea și localizarea arsurilor. Este important de reținut că plaga arsă reprezintă o leziune dinamică și evoluția acesteia depinde de promptitudinea și corectitudinea managementului aplicat.[10]

1.4.1. Calculul suprafeței corporale arse (SCA)

Estimarea cu acuratețe a suprafeței corporale arse este esențială, întrucât este utilizată pentru calcularea necesarului lichidian pentru resuscitare și pentru stabilirea prognosticului.

În cazul copiilor, se preferă folosirea diagramei lui Lund și Browder, ce ține cont de diferențele în suprafață ale diferitelor segmente anatomice în funcție de vârstă.[15,16] Atunci când diagramele nu sunt disponibile, se poate utiliza dimensiunea întregii palme a pacientului pentru exprimarea SCA, întrucât aceasta reprezintă 1% din totalul suprafeței.[17]

În cazul arsurilor ce asociază leziune inhalatorie, suprafața corporală arsă trebuie supraestimată cu 10-15% pentru a include această injurie și a obține o evaluare corectă.[3]

1.4.2. Profunzimea leziunii de arsură.

O altă componentă importantă în evaluarea gradului de severitate al arsurii este determinarea profunzimii leziunii. Plăgile arse sunt clasificate în funcție de grosime în: superficiale, grosime parțială și grosime totală.[11]

1.4.3. Localizarea arsurii

Ariile afectate de arsuri în ordinea frecvenței sunt: trunchi (42.3%), cap și gât (28.7%), membre (25.2%), perineu (3.8%). Sunt considerate grave sau potențial severe arsurile cu localizare la nivelul feței, mâinilor, picioarelor, perineului, arsurile de căi aeriene și cele cu distribuție circumferențiară.[18]

1.4.4. Complicațiile respiratorii

Acestea sunt reprezentate de leziunea inhalatorie și intoxicația cu monoxid de carbon, asocierea lor umbrind prognosticul pacientului. Trebuie avut în vedere ca acest tip de complicații pot apărea și în absența unor leziuni cutanate extinse.[3]

1.5. Abordarea terapeutică a pacientului ars

Există criterii clare de transfer al unui pacient într-un centru specializat în tratamentul arsurilor, iar managementul inițial al pacientului ce a suferit arsuri extinse are ca și prioritate susținerea biologică printr-un tratament de terapie intensivă corect condus.[3]

1.5.1. Șocul post-arsură și reechilibrarea hidroelectrolitică

Leziunile termice cutanate determină apariția unei forme particulare de șoc, având o severitate direct proporțională cu suprafața totală afectată. Șocul post-arsură este rezultatul dereglării homeostaziei prin acțiunea concomitentă asupra organismului a hipovolemiei, dezechilibrelor electrolitice și metabolice, și a cascadei de mediatorii ai procesului inflamator.[19] Scopul terapeutic esențial este reprezentat de restabilirea rapidă și menținerea volumului intravascular și a perfuziei tisulare, pentru a preveni ischemia tisulară și conversia arsurilor cu grosime parțială în arsuri cu grosime totală. Acesta se realizează printr-o resuscitare lichidiană corespunzătoare.[12]

1.5.2 Suportul nutrițional

Nutriția pacientului ce a suferit arsuri reprezintă o componentă esențială a tratamentului. Inițierea precoce a nutriției enterale susține organismul în perioada inițială de hipermetabolism ce apare la pacienții cu arsuri severe.[20] Nutriția pe cale parenterală este rezervată cazurilor extreme, întrucât administrarea acesteia presupune plasarea unui abord venos central ce se poate asocia cu un risc crescut de apariție a complicațiilor.[21]

1.5.3. Tratamentul arsurilor

Principiile fundamentale în tratamentul inițial al plăgilor de arsură sunt reprezentate de toaleta plăgii, îndepărtarea țesutului neviabil, neaderent și aplicarea unui agent topic cu proprietăți antimicrobiene.[22]

1.5.3.1. Tratamentul conservator

În prezent există o gamă largă de produse utilizate în tratamentul nonchirurgical al arsurilor, incluzând: agenții antimicrobieni cu aplicare topică, pansamentele biologice și pansamentele non-biologice.

1.5.3.2. Tratamentul chirurgical

S-a demonstrat că abordarea chirurgicală precoce cu excizie și grefare se asociază cu reducerea riscului de apariție a complicațiilor infecțioase, scăderea duratei de spitalizare și îmbunătățirea ratei de supraviețuire prin suprimarea evoluției leziunii.[23]

Decompresia prin incizie sau escarotomia este necesară în cazurile arsurilor circulare ce determină apariția leziunilor ischemice de tip "garou" secundar creșterii presiunii interstițiale cu apariția sindromului de compartiment la nivelul lojelor inextensibile.[11] Închiderea chirurgicală a plăgilor arse după excizie are ca scop optimizarea procesului de vindecare și minimizarea efectelor sistemice, autogrefele reprezentând singura modalitate de închidere definitivă a plăgii.[3,11]

1.5.4. Considerente speciale în cazul pacientului nou-născut

Nou-născuții reprezintă o categorie specială de pacienți, aceștia prezentând o serie de particularități morfo-funcționale. Managementul arsurilor la această grupă de pacienți prezintă anumite provocări, în principal datorită următorilor factori de severitate: dimensiune mică a pacientului, raport crescut suprafață corporală / greutate, grosime redusă a tegumentului, termoreglare deficitară și pierderi hidroelectrolitice transepidermale crescute, fragilitate vasculară, imaturitatea sistemelor circulator, pulmonar și renal, imaturitate imunologică, impact metabolic major, tehnici de resuscitare diferite, asocierea prematurității și a altor comorbidități.[8,24]

În prezent sunt publicate protocoale de management al pacientului pediatric ce a suferit arsuri, însă nu există ghiduri clare cu privire la tratamentul arsurilor neonatale.[8] Prezența factorilor de severitate impune aplicarea conceptului de management terapeutic complex și abordare interdisciplinară.

2. Particularitățile pielii nou-născutului

2.1. Dezvoltarea țesutului cutanat fetal

Țesutul cutanat fetal suferă modificări în cursul procesului dezvoltare a embrionului uman. Momentele cheie sunt reprezentate de:[25,26]

- ziua de gestație 20 – apariția epidermului primitiv cu origine ectodermală
- săptămânile de gestație 4-8 – separarea în strat celular bazal și periderm
- săptămâna de gestație 9 – începerea procesului de stratificare și keratinizare
- săptămâna de gestație 13 – distribuția în multiple straturi devine evidentă
- săptămâna de gestație 16 – până în acest moment, epidermul fetal a dobândit caracteristici asemănătoare epidermului adultului, prezentând strat celular bazal, strat intermediar, foliculi piloși, glande sudoripare și keratinizarea foliculilor
- săptămâna de gestație 24 – după aceasta perioadă, pielea fetală se caracterizează prin creștere și maturare accelerată. Procesul de dezvoltare a pielii fetale se finalizează în jurul săptămânii de gestație 30.[27]
- la naștere – pielea neonatală prezintă caracteristici similare cu cea a adultului.

2.2. Structura pielii

Pielea matură este alcătuită din trei straturi principale: *epiderm, derm, hipoderm*. [28]

2.3. Fiziologia pielii nou-născutului

În momentul nașterii, nou-născutul suferă o tranziție rapidă de la mediul intrauterin la cel extrauterin, iar pielea nou-născutului la termen este incomplet dezvoltată din punct de vedere anatomic și funcțional, însă are capacitatea de a îndeplini o serie de funcții. Acestea sunt: barieră de protecție, rezistența la traumatisme mecanice, discriminare tactilă și senzorială, termoreglare, funcție imunologică și antiinfecțioasă [29]

Maturizarea pielii este un proces dinamic ce debutează, în cazul nou-născutului la termen, imediat după naștere și se finalizează în decursul primului an de viață, însă în cazul nou-născutului prematur, este necesară o perioadă de câteva săptămâni pentru ca pielea acestuia să fie comparabilă din punct de vedere funcțional cu cea a nou-născutului la termen.[30] Procesul de adaptare postnatală și maturizare al pielii poate fi înțeles prin monitorizarea câtorva parametri, cum ar fi: pierderea de apă transepidermală, gradul de hidratare al stratului cornos și pH-ul de suprafață al pielii.

2.3.1. Funcția de barieră a pielii

Pielea este considerată prima linie defensivă a organismului, constituind o barieră mecanică și biologică împotriva agresiunilor fizice, chimice și patogenice, funcția acesteia fiind influențată de către vârstă gestațională.[31]

2.3.2. Pierderea de apă transepidermală

Pierderea transepidermală de apă este un indicator al funcției de barieră și al integrității pielii. Valoarea acesteia este în mod normal între 4-8 grame/metru²/oră la nou născutul la termen și la adult. O valoare scăzută sugerează un strat cornos cu funcție bine dezvoltată, în timp ce o valoare crescută sugerează o barieră deficitară.[29] Pierderea de apă la nivel transepidermal este dependentă de vârsta gestațională, scăzând pe măsura creșterii acesteia.[32]

2.3.3. Hidratarea pielii

În primele zile de viață, pielea este mai aspră și mai uscată, hidratarea stratului cornos al pielii nou-născutului la termen fiind scăzută. Aceasta crește treptat și atinge, după o perioadă de două săptămâni - o lună, un platou cu valori asemănătoare celorlalte grupe de vârstă.[33,34] Prezența vernix caseosa pe suprafața pielii, începând din trimestrul III de sarcină, are un rol protectiv și facilitează adaptarea nou-născutului la mediul extrauterin, printr-o hidratare mai bună, o valoare mai mică a pH-ului și o reducere a pierderilor de căldură.[35]

2.3.4. Funcția de transpirație

Capacitatea pielii de a transpira este dependentă de vârstă gestațională. Glandele sudoripare se dezvoltă inițial, pe parcursul primului trimestru, la nivelul palmelor și plantelor, și ulterior, după 4-6 săptămâni, acestea apărând și la nivelul trunchiului.[36] Procesul de transpirație este prezent la nou-născuții la termen, dar la prematur, glandele sudoripare nu sunt complet dezvoltate, aceștia prezentând anhidrie totală în primele zile de viață, transpirația începând să apară în cursul celei de-a doua săptămâni de viață.[37]

2.3.5. Ph-ul pielii

Pielea matură prezintă un înveliș cu pH acid, cu rol protector împotriva agenților microbieni, chimici și mecanici [38], însă imediat după naștere pH-ul de suprafață al pielii este mai crescut, atât la nou-născuții la termen, cât și la cei prematuri.[36] Acidifierea pielii joacă un rol important în maturizarea funcției de barieră.

2.3.6. Funcția imunologică a pielii

Pielea conține o rețea bogată de celule ale sistemului imunitar înăscut, cum ar fi: macrofage, celule dendritice, celule Langerhans, mastocite, celule T $\gamma\delta$ și celule

limfoide.[31] O componentă importantă a funcției de barieră este reprezentată de peptidele antimicrobiene. Acestea sunt sintetizate la nivelul pielii, în principal de către keratinocite. În caz de infecție sau injurie, expresia acestora crește, la sinteza acestora contribuind și neutrofilele și mastocitele.[39] Pielea nou-născutului prezintă o cantitate crescută de peptide antimicrobiene, lizozim și lactoferin comparativ cu pielea adultului.[40]

2.4. Implicații clinice

Întrucât pielea nou-născuților, în particular a celor prematuri, este imatură din punct de vedere structural și funcțional, fiind mai susceptibilă la acțiunea factorilor externi, pot rezulta trei efecte majore: pierderi transepidermale crescute ce pot determina dezechilibre hidroelectrolitice și hipotermie, absorbție percutanată crescută a substanțelor chimice cu posibilitatea apariției intoxicațiilor accidentale și vulnerabilitate crescută la traumă.[41,42]

2.5. Arsurile la pacientul nou-născut

Cu toate ca arsurile în populația pediatrică sunt frecvente, arsurile la nou-născut sunt evenimente rare, în prezent în literatura de specialitate fiind publicate doar serii de cazuri și studii de caz. Circumstanțele de apariție a arsurilor la nou-născuți sunt în general accidente domestice în țările în curs de dezvoltare și evenimente iatrogene în țările dezvoltate.[8]

2.5.1. Arsurile de cauză domestică

Leziunile termice la nou-născut apărute la domiciliu sunt evenimente rare. Atunci când sunt înregistrate, mecanismul de producere trebuie investigat pentru a se exclude posibilitatea unui eveniment de natură non-accidentală sau neglijență.[43] Se pot întâlni arsuri prin lichid fierbinte datorită necunoașterii temperaturii optime de îmbăiere a nou-născutului sau prin precipitarea unui lichid, arsuri prin flacără sau contact cu obiect încins, datorită condițiilor socioeconomice precare și utilizării sistemelor improvizate de încălzire și preparare a hranei.[7,24]

2.5.2. Arsurile survenite în mediul spitalicesc

Din totalul accidentelor produse în mediul spitalicesc, arsurile în perioada neonatală reprezintă un procent scăzut.[44] Au fost raportate multiple mecanisme de producere, majoritatea rezultând secundar utilizării inadecvate sau malfuncționării diferitelor dispozitive, cum ar fi: puls oximetru și senzori de monitorizare a saturației în oxigen și a temperaturii, electrozi, pături de fototerapie, lămpi termice cu lumină infraroșie, dispozitive cu apă caldă. De asemenea, folosirea improprie a unor produse antiseptice cu aplicare topică se poate solda cu apariția arsurilor.[44]

2.5.2.1. Soluțiile cutanate antiseptice

Nou-născuții prematuri reprezintă o populație la risc întrucât îngrijirea acestora presupune efectuarea unor proceduri invazive, iar în același timp, tegumentul acestora este imatur, funcția sa de barieră fiind deficitară.[45] În prezent nu există ghiduri clinice cu privire la tipul soluțiilor antiseptice ce pot fi utilizate în cazul prematurilor.

Soluția de clorhexidină (gluconat de clorhexidină) este utilizată foarte frecvent în calitate de antiseptic, înainte de efectuarea unei proceduri invazive, întrucât posedă un spectru antimicrobian extins și o longevitate topică crescută. Deși nu este aprobată pentru a fi utilizată la sugarii cu vârstă mai mică de 2 luni, se consideră acceptabilă utilizarea acesteia, însă cu o grijă deosebită și respectând o serie de măsuri de siguranță: se aplică o cantitate minimă de soluție doar pe zona de interes; se îndepărtează excesul de soluție și materialele ce au fost impregnate în momentul aplicării, iar pacientul se urmărește îndeaproape pentru depistarea unor eventuale arsuri chimice.[46]

2.5.2.2. Arsurile prin extravazare

Extravazarea este cea mai comună complicație a administrării soluțiilor intravenoase. Soluțiile de nutriție parenterală sunt cel mai frecvent implicate, iar leziunile rezultate se pot vindeca cu cicatrizare și apariția contracturilor.[47]

3. Vindecarea fără cicatrizare

Vindecarea unei leziuni se poate realiza prin două procese: regenerare sau reparare/cicatrizare, înțelegerea diferențelor dintre acestea fiind de o reală importanță. Procesul de regenerare reprezintă înlocuirea țesutului afectat cu același tip de țesut, ceea ce se soldează cu păstrarea intactă a structurii și funcției. Procesul de reparare sau cicatrizare constă în înlocuirea unei pierderi de substanță tisulară cu un alt tip de țesut, de regulă fibros, aria afectată vindecându-se cu modificări ale structurii și funcției.[28]

Descoperirea unor tratamente ce promovează vindecarea fără cicatrizare sau cu cicatrizare minimă a leziunilor de arsură prin promovarea regenerării tisulare ar avea un impact major. Acesta s-ar reflecta atât la nivel individual din punct de vedere al calității vieții pacientului, cât și la nivelul sistemului de sănătate prin îmbunătățirea calității îngrijirilor și scăderea costurilor aferente tratamentului sechelelor.[48]

Fiziopatologia vindecării plăgilor fetale este un subiect de mare interes, întrucât înțelegerea acestui fenomen poate avea implicații clinice majore prin posibilitatea influențării procesului fibroproliferativ ce are ca rezultat apariția contracturilor și a

cicatricilor keloide.[49] În ciuda cercetărilor avansate în acest domeniu, mecanismele procesului de vindecare fără cicatrici nu sunt încă complet elucidate. Un pas important în studiul procesului de vindecare a avut loc când, în urmă cu patru decenii, s-a observat că o leziune la nivelul pielii fetale, apărută timpuriu în perioada de gestație, are proprietatea de a se vindeca fără cicatrici[50]. Fraser și colaboratorii au studiat comparativ pe model animal (miel) răspunsul țesutului fetal și al celui postnatal la apariția, secundar unei injurii de tip termic, a unei leziuni ce afectează dermul profund. Analiza macroscopică, histopatologică și imunohistochimică au demonstrat că țesutul fetal se vindecă într-o manieră de tip regenerare, în timp ce țesutul postnatal va forma o cicatrice.[51]

În prezent se consideră că procesul diferit de vindecare a leziunilor țesutului fetal în comparație cu cel postnatal se datorează diferențelor semnificative dintre intensitatea răspunsului inflamator, matrixul extracelular, mediatorii celulari, expresia factorilor de creștere, expresia genică și funcția celulelor stem.[25,52] Răspunsul inflamator în cadrul plăgilor fetale este atenuat, caracterizat prin participarea unui număr redus de celule slab diferențiate.[53] De asemenea, țesutul fetal conține nivele crescute de factori implicați în morfogeneza. Aceste două mecanisme, reacția inflamatorie atenuată și morfogeneza alterată, determină un profil de creștere diferit din punct de vedere cantitativ, calitativ și temporal al pielii fetale, în comparație cu cea postnatală.[2,54]

Capacitatea țesutului cutanat fetal de a se vindeca fără cicatrici este dependentă de vârsta gestațională.[55] La rasa umană, capacitatea de vindecare fără cicatrizare se pierde după vârsta gestațională de 24 de săptămâni, perioada de tranziție fiind graduală, momentul exact fiind determinat de dimensiunile plăgii.[54] După finalizarea perioadei de tranziție, leziunile se vor vindeca cu apariția cicatricilor, fiind caracterizate de o supraproducție de collagen cu dispunere într-o rețea dezorganizată și de dispariția anexelor tegumentare.[56]

3.1. Matrixul extracelular fetal

Matrixul extracelular este o structură dinamică ce facilitează migrarea și proliferarea celulară, creând premisele unei vindecări cu cicatrizare minimă.[52]

3.2. Colagenul

Colagenul este cea mai importantă proteină structurală din organism.[57]. În cursul procesului de vindecare a leziunilor apărute la nivelul țesutului cutanat fetal, colagenul de tip III se organizează într-un pattern reticular fin, ce nu poate fi diferențiat de pielea integră.[49] În schimb, în cazul leziunilor postnatale, predomină colagenul de tip I ce determină formarea unei rețele cu fibre groase, aranjate paralel între ele și perpendicular pe suprafața leziunii, generând un grad crescut de tensiune și rigiditate.[25,52]

3.3. Acidul hialuronic

Acidul hialuronic este un glicozaminoglican ce se găsește într-un procent semnificativ la nivelul matricei extracelulare. Acesta se acumulează rapid atât la nivelul plăgilor fetale, cât și al celor adulte și datorită încărcăturii electrice negative, acesta captează moleculele de apă, generând rezistență la deformare.[25] Pielea fetală se caracterizează printr-un nivel crescut de acid hialuronic ce persistă până în ziua 21 postinjurie, iar fibroblaștii fetalii prezintă un număr crescut de receptori pentru acesta.[58] Datorită acestor proprietăți, se consideră că acidul hialuronic joacă un rol important în vindecarea fără cicatrizare.

3.4. Proteoglicanii și modulatorii matricei extracelulare

Dintre modulatorii matricei extracelulare, condroitin sulfatul și fibrinomodulina prezintă nivele crescute la nivelul plăgilor fetale.[25,52] Metaloproteinazele și inhibitorii tisulari sunt responsabili de turnover-ul matrixului extracelular. În cursul vindecării fără cicatrizare se înregistrează un raport crescut metaloproteinaze/inhibitori tisulari, ceea ce favorizează remodelarea în detrimentul depunerilor de collagen.[25]

3.5. Proteinele de adeziune

Proteinele de adeziune sunt responsabile de migrarea, aderarea și proliferarea celulară la nivelul matrixului extracelular. Principalele proteine de adeziune sunt tenascina și fibronectina, ambele având expresie crescută la nivelul plăgilor țesutului cutanat fetal.[58]

3.6. Mediatorii vindecării fără cicatrizare

3.6.1. Reacția inflamatorie

Reacția inflamatorie este atenuată în cadrul vindecării leziunilor fetale, ceea ce generează un micromediu favorabil procesului de regenerare. Astfel, s-a observat că reducerea procesului inflamator în cadrul vindecării plăgilor postnatale se soldează cu diminuarea apariției țesutului cicatricial. Pornind de la această observație s-a studiat rolul celulelor inflamatorii, citokinelor și factorilor de creștere în procesul de regenerare.[25,56]

3.6.2. Principalele celule inflamatorii

Principalele celule inflamatorii implicate în procesul de vindecare sunt: trombocitele, neutrofilele, macrofagele, fibroblaștii, miofibroblaști, keratinocitele și celulele mastocitare. Rolul și acțiunea acestora sunt detaliate în cadrul lucrării.

3.6.3. Citokinele

β -TGF (transforming growth factor beta) cu izoformele β 1-TGF, β 2-TGF și β 3-TGF și interleukinele IL-6, IL-8 și IL-10 sunt factori cheie implicați în procesul de vindecare fără cicatrizare.[14,54,59–61]

3.6.4. Factori de creștere

S-a evidențiat că VEGF (factorul de creștere endotelială), PDGF (factorul de creștere derivat din plachete) și FGF (factorul de creștere a fibroblaștilor) sunt factori implicați în procesul de vindecare necicatrizantă.[62,63]

3.6.5. Expresia genică

Analiza genomului a demonstrat că plăgile fetale vindecate fără cicatrizare și cele postnatale vindecate cu cicatrizare au profile de expresie genică diferite.[64] Un număr crescut de studii a identificat un grup de factori transcripționali, denumit genele homeobox, ce au rol crucial în morfogeneza și dezvoltarea embrionară, reglarea migrării și proliferării celulare cu formarea țesuturilor. Genele HOXB13 și PRX-2 sunt prezente doar la nivelul plăgilor fetale, fiind absente la nivelul celor adulte. Expresia HOXB13 descrește, în timp ce expresia PRX-2 crește, ceea ce sugerează că activarea sau inactivarea acestor gene joacă un rol esențial în procesul de regenerare.[65]

3.7. Progrese și teorii noi în cercetarea procesului de vindecare fără cicatrizare

Înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare ale procesului de regenerare a țesutului fetal poate pune bazele dezvoltării unor terapii ce ar contribui la minimizarea dezvoltării țesutului cicatricial secundar arsurilor.

Una dintre direcțiile de viitor este modularea procesului de vindecare prin încetinirea răspunsului fibrotic și alocarea timpului necesar celulelor stem multipotente de a se diferenția, astfel înlocuindu-se procesul de cicatrizare cu unul de regenerare.[66]

În prezent se studiază diferite strategii terapeutice ce au potențial de reducere a vindecării cu cicatrizare prin inițierea unei proces de regenerare.

Metode de manipulare a procesului de vindecare a plăgilor pielii mature includ:[58]

- inhibiția răspunsului inflamator prin blocarea citokinelor β 1-TGF, β -FGF și PDGF
- adăugarea de fibronectină sau tenascină exogenă
- transplantul fibroblaștilor fetală la nivelul plăgii adulte sau adăugarea de acid hialuronic exogen ce ar stimula migrarea fibroblaștilor și regenerarea țesuturilor.

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

La nivel european, aproximativ 50% din arsurile ce au necesitat spitalizare și îngrijiri medicale de specialitate s-au înregistrat în populația pediatrică.[67] La una din extremele intervalului de vârstă al acestei populații se situează nou-născuții.

Considerăm că studiul arsurilor la nou-născuți este important din două perspective. Pe de o parte, nou-născuții ce au suferit arsuri reprezintă o categorie particulară și complexă de pacienți, managementul terapeutic al acestora constituind o reală provocare, iar în prezent nu există protocoale terapeutice elaborate și acceptate. Pe de altă parte, vindecarea fără cicatrizare a fost observată în cazul plăgilor fetale, însă în ciuda cercetărilor avansate în acest domeniu, mecanismele acestui proces nu sunt pe deplin elucidate.[49,52] În acest context considerăm importantă investigarea capacității de vindecare a nou-născuților prematuri în comparație cu cei la termen și studierea semnificației clinice a acestui proces.

Cercetarea de față își propune conturarea unei imagini de ansamblu, atât la nivel global, cât și la nivel local, a traumatismelor prin arsură survenite la grupa de vârstă neonatală.

Obiectivele generale ale studiului de față sunt reprezentate de:

- Stabilirea caracteristicilor epidemiologice la nivel global și local (România);
- Identificarea mecanismelor și circumstanțelor de producere a traumatismelor prin arsură în perioada neonatală și compararea datelor din România cu cele de la nivel global;
- Studierea practicilor terapeutice folosite la nivel global și local;
- Studierea corelațiilor clinico-biologice ale vindecării în funcție de VG;
- Studierea prognosticului arsurilor la nou-născuți;
- Elaborarea unor recomandări pentru implementarea unor strategii de prevenție;

Pentru atingerea acestor obiective am considerat necesară realizarea unei analize a tuturor cazurilor de arsuri la nou-născuți, ce au fost tratate în Clinica de Chirurgie Plastică, Microchirurgie și Arsuri a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii ”Grigore Alexandrescu”, București, între anii 2010-2017. Pentru a obține o imagine de ansamblu, la nivel global, s-a realizat și o analiză sistematică a tuturor cazurilor de traumatisme prin arsură la nou-născut, publicate în literatura de specialitate. Având în vedere că arsurile neonatale reprezintă o provocare pentru sistemul medical, acest studiu poate reprezenta un instrument util în implementarea de către autoritățile competente a unor recomandări în prevenția și managementul arsurilor la nou-născut.

5. Arsurile la nou-născut - Analiza sistematică a literaturii de specialitate

5.1. Introducere

Un pas important în prezenta lucrare este reprezentat de analiza amănunțită a cazuisticii publicate de către alte centre în vederea stabilirii stadiului actual al cunoașterii.

Cercetarea de față își propune să studieze literatura de specialitate cu realizarea unei analize sistematice în vederea îndeplinirii următoarelor obiective:

- Stabilirea caracteristicilor epidemiologice la nivel global;
- Identificarea mecanismelor și circumstanțelor de producere la nivel global;
- Analiza clasificării și evoluției leziunilor de arsură;
- Studiarea practicilor terapeutice folosite în diferite unități spitalicești;
- Studiarea prognosticului arsurilor la nou-născuți, în special prematuri;
- Stratificarea riscului de complicații și mortalitate.

Prin atingerea acestor obiective se speră conturarea unei imagini de ansamblu a acestei patologii la nivel global, ceea ce ar fi esențial în obținerea unei mai bune înțelegeri a factorilor de risc și prognosticului acestei afecțiuni.

5.2. Material și metodă

Identificarea publicațiilor s-a efectuat utilizând platforme de căutare: Embase și Pubmed (Medline), prin introducerea unor cuvinte cheie și adițional, prin studiarea bibliografiei publicațiilor științifice identificate. Protocolul PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) a fost utilizat pentru realizarea acestui studiu.

Datele extrase au fost analizate din punct de vedere statistic, iar pragul de semnificație statistică a fost stabilit pentru o valoare de probabilitate $p < 0.05$.

5.3. Rezultate

După aplicarea algoritmul PRISMA pentru căutarea și selecția articolelor, un total de 53 publicații științifice au fost incluse în această analiză sistematică (Figura 5.1.). Dintre acestea, 32 de articole au fost reprezentate de prezentări de caz, iar 21 au fost reprezentate de serii de cazuri. Acestea au fost publicate pe o perioadă de 42 de ani, în intervalul anilor 1977 - 2019.



Diagrama PRISMA

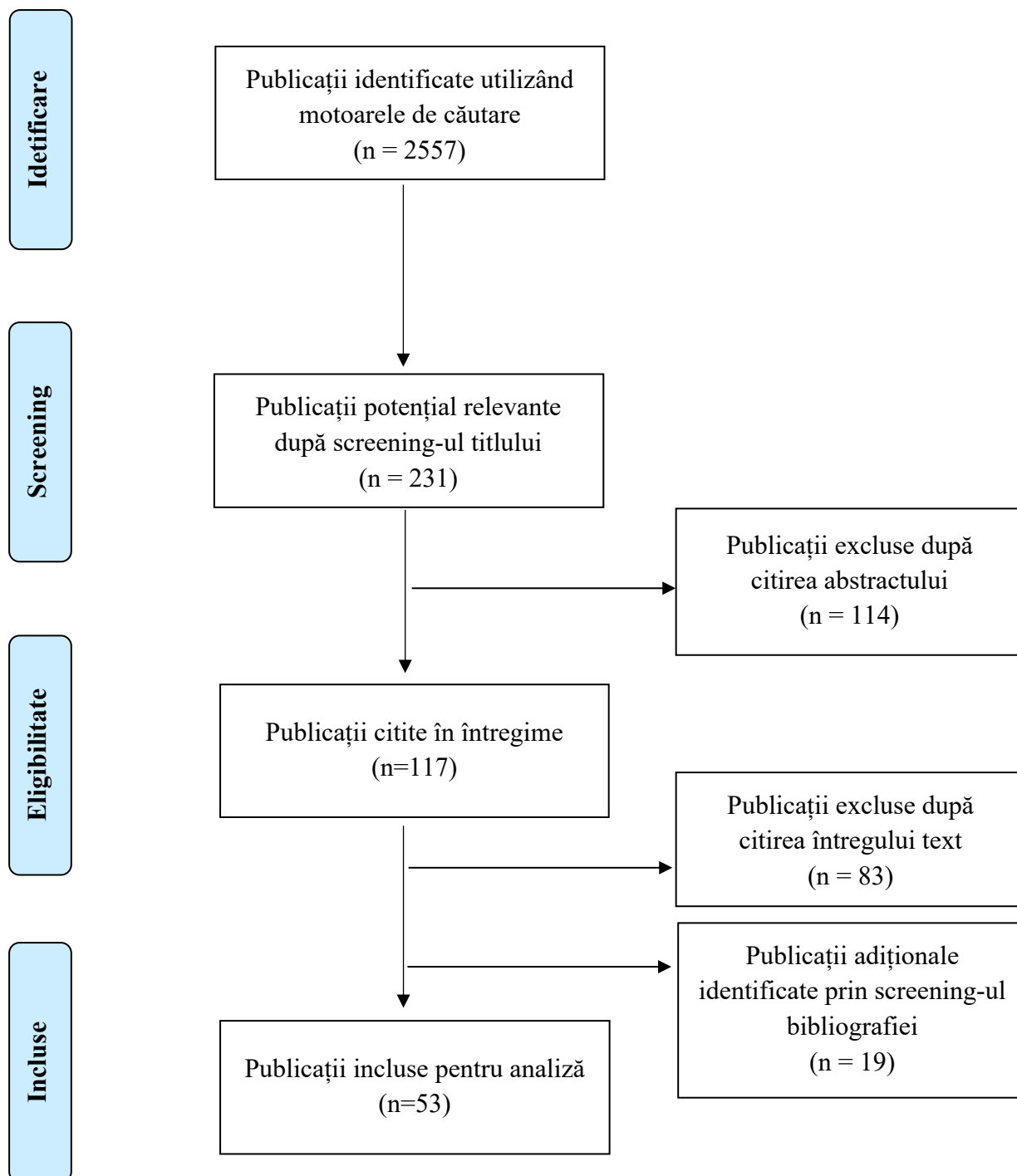


Figura 5.1. Algoritmul PRISMA de selecție a publicațiilor științifice. (modificat după Moher și colaboratorii).[68]

5.3.1. Trendul temporal de publicare a articolelor în literatura de specialitate

Analizând articolele incluse în studiu în funcție de anul de publicație s-a observat existența unui trend ascendent între anii 1975 și 2009, fiind urmat de unul descendent până în anul 2019. Scăderea înregistrată în ultimii 5-10 ani este cel mai probabil secundară implementării unor protocoale de prevenție a arsurilor la nou-născut și educației populației și a cadrelor medicale în ceea ce privește prevenția lor.

5.3.2. Distribuția geografică a publicațiilor științifice

Analizând țările de proveniență a studiilor publicate s-a observat că cea mai mare concentrație de pacienți s-a înregistrat în Nigeria (n=23), Statele Unite ale Americii (n=19) și Australia (n=17). În țările dezvoltate s-au înregistrat 57.1% din cazurile de arsuri la nou-născuți, în timp ce restul de 42.9% s-au înregistrat în țările în curs de dezvoltare.

5.3.3. Principalele caracteristici ale eșantionului de lucru

În urma culegerii datelor prin studiul amănunțit al acestor publicații s-a alcătuit un eșantion format din 119 pacienți cu vârstă neonatală.

5.3.3.1. Distribuția eșantionului în funcție de vârstă

Vârsta cronologică medie a fost de 8.8 zile +/- 10.9 zile . Culegând datele cu privire la vârsta gestațională (VG), s-a constatat că pentru un număr de 48 de pacienți, aceasta nu a fost înregistrată. Excluzându-i pe aceștia și împărțind eșantionul nou format (n=71) în funcție de VG s-au alcătuit 2 subeșantioane: subeșantionul A (nou-născuți la termen) - 20 de pacienți și subeșantionul B (nou-născuți prematuri) - 51 de pacienți. De asemenea nou-născuții prematuri au fost împărțiți pe grupe de prematuritate, respectiv VG între 32-36 săptămâni (n=6 pacienți), VG 28-31 săptămâni (n=9 pacienți) și VG < 28 săptămâni (n=26 pacienți).

5.3.3.2. Distribuția eșantionului în funcție de greutatea la naștere

În ceea ce privește greutatea la naștere, cel mai mare număr de nou-născuți s-au încadrat în grupa cu greutate normală la naștere (28.5%), pe locul secund fiind situată grupa celor cu greutate extrem de mică la naștere (20.2%).

5.3.3.3. Distribuția eșantionului în funcție de sex

Studiind repartiția pe sexe a acestor nou-născuți s-a observat că populația de sex masculin a înregistrat un procent aproximativ dublu de arsuri, comparativ cu populația de

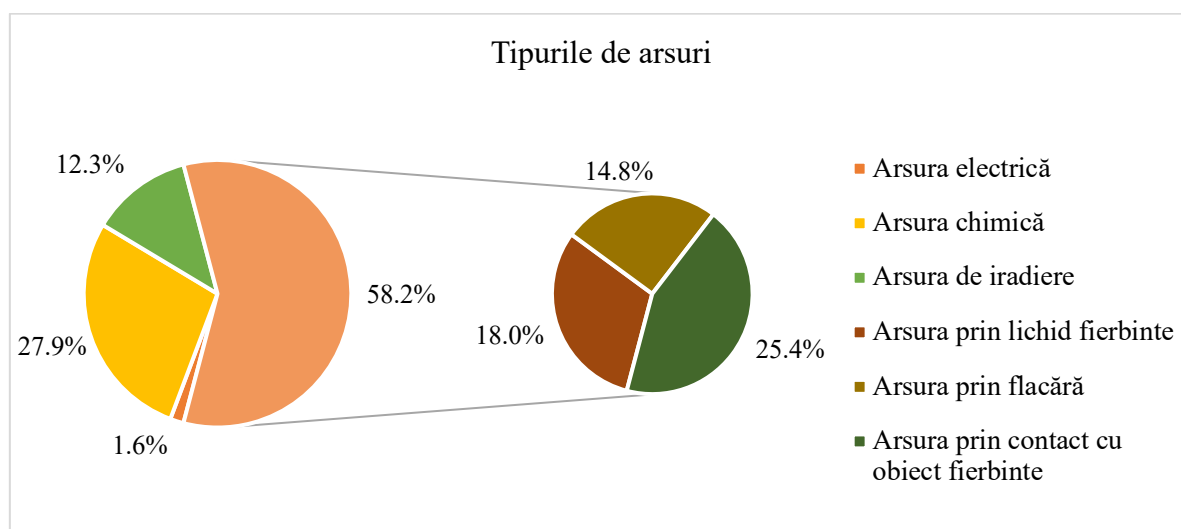
sex feminin. La pacienții de sex masculin, s-a constatat că arsurile sunt mai frecvent întâlnite în țările în curs de dezvoltare (64.7% vs 39.7%).

5.3.3.4. Comorbidități și patologii asociate

Un număr de 37 (31.1%) de nou-născuți au prezentat un total de 73 de comorbidități. Cele mai frecvente au fost afecțiunile aparatului respirator (n=20), fiind urmate de sepsis neonatal (n=13) și afecțiuni digestive (n=11). Nou-născuții prematuri cu VG mai mică de 28 de săptămâni au înregistrat cel mai frecvent comorbidități, respectiv 70% din aceștia.

5.3.4. Distribuția eșantionului în funcție de mecanismul și circumstanțele de producere a arsurilor

Analizând mecanismele de producere s-a constatat că toate tipurile de arsuri au fost întâlnite în populația neonatală, cu excepția celor rezultate prin fricțiune. Arsurile de tip termic au fost cele mai frecvente (58.2%), fiind urmate de către cele chimice (27.9%), de iradiere (12.3%) și electrice (1.6%) (Graficul 5.1)



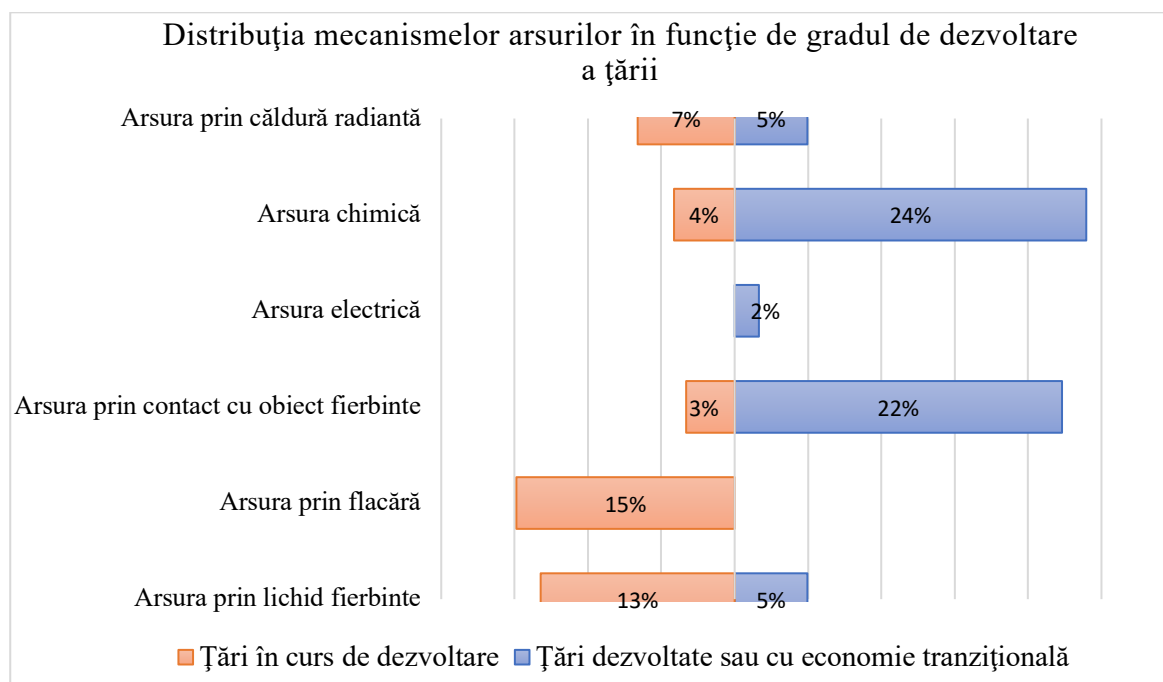
Graficul 5.1. Distribuția tipurilor de arsuri în populația studiată

Studiind circumstanțele de producere a traumatismelor prin arsură s-a observat că 65% (n=77) au fost de natură iatrogenă, în timp ce 35% (n=42) s-au petrecut în context domestic. Nou-născuții ce au suferit arsuri de natură iatrogenă au avut o vârstă medie de 4 ± 8.4 zile, în timp ce grupul ce au suferit arsuri de natură domestică a avut o vârstă medie de 17.4 ± 11.2 zile. Astfel s-a observat că accidentele petrecute în mediul spitalicesc survin la o vârstă mult mai mică, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0.01$).

În cazul accidentelor domestice, principalele mecanisme de producere au fost reprezentate de expunere la foc (n=16) și contact cu lichid fierbinte (n=15). A existat un singur caz de arsură cu mecanism non-accidental, respectiv prin adăugarea intenționată de acid în mâncarea copilului. Arsurile de natură iatrogenă au fost cauzate în majoritatea cazurilor de contact cu un obiect fierbinte (n=29), arsuri chimice (n=29) și arsuri prin căldură radiantă (n=11). Arsurile de natură iatrogenă au fost cauzate de: utilizarea inadecvată a dispozitivelor medicale sau de îngrijire, funcționarea defectuoasă a dispozitivelor medicale sau de îngrijire, utilizarea inadecvată a soluțiilor antiseptice și extravazarea soluțiilor de nutriție parenterală sau a altor substanțe administrate pe cale intravenoasă.

5.3.5. Distribuția eșantionului în funcție de mecanismul și circumstanțele de producere a arsurilor și gradul de dezvoltare a socioeconomic al țărilor

Arsurile de cauză iatrogenă au avut o incidență crescută în țările dezvoltate, în timp ce arsurile produse în condiții domestice au predominat în țările în curs de dezvoltare. S-a observat că în țările dezvoltate au fost mai frecvente arsurile chimice (24%) și arsurile prin contact cu obiecte fierbinți (22%). Prin contrast, în țările în curs de dezvoltare, arsurile prin flacără (15%) și prin lichid fierbinte (13%) au înregistrat frecvența cea mai mare (Graficul 5.2).



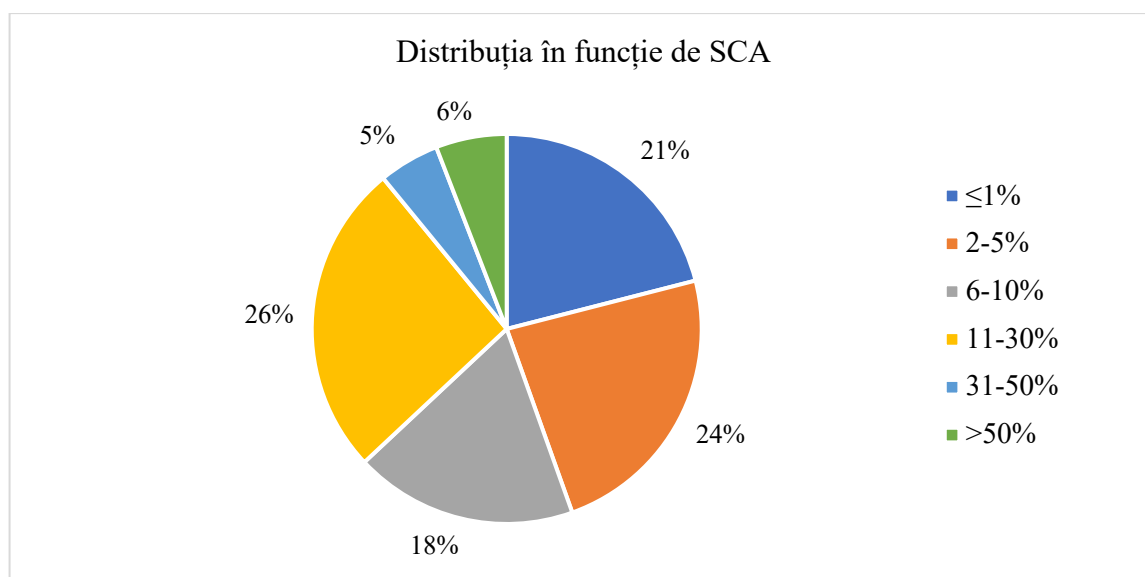
Graficul 5.2. Distribuția mecanismelor de producere în funcție de gradul de dezvoltare a țării

5.3.6. Distribuția eșantionului în funcție de mecanismul și circumstanțele de producere a arsurilor și VG a pacienților

Analizând distribuția subeșantioanelor A și B în funcție de circumstanțele de producere, s-a observat că arsurile de natură iatrogenă s-au produs cu precădere la nou-născuții prematuri, însă acest rezultat nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0.3$). Continuând analiza în funcție de mecanismele de producere a arsurilor, s-a observat că nou-născuții la termen au suferit predominant arsuri prin contact cu obiecte sau lichide fierbinți. În contrast, nou-născuții prematuri au suferit în principal arsuri de tip chimic, în special cei cu VG sub 28 de săptămâni. Astfel, se subliniază susceptibilitatea acestei grupe de vârstă la apariția acestui tip de traumatism, cel mai probabil datorită imaturității țesutului cutanat al acestora în contextul necesității efectuării a numeroase proceduri medicale ce presupun utilizarea de soluții antiseptice.

5.3.7. Distribuția eșantionului în funcție de suprafața corporală arsă (SCA)

Pentru întreg eșantionul, SCA medie a fost de $13.3 \pm 17.1\%$, cel mai frecvent înregistrându-se arsurile cu suprafață cuprinsă între 11-30%. Arsurile ce afectează o suprafață de peste 50% s-au întâlnit doar la 6% din pacienți. (Graficul 5.3)



Graficul 5.3. Distribuția eșantionului în funcție de SCA

Majoritatea arsurilor iatrogene au afectat o suprafață corporală mică, în contrast cu arsurile domestice ce s-au soldat în majoritatea cazurilor cu o SCA cuprinsă între 11-30%.

5.3.8. Distribuția eșantionului în funcție de localizarea arsurilor

Analizând pattern-ul de apariție a arsurilor în funcție de localizare s-a observat că distribuția a fost aproximativ egală între afectarea uneia sau mai multor regiuni corporale. Trunchiul și membrele inferioare au reprezentat cele mai frecvent lezate regiuni, fiind afectate în aproximativ 50% din cazuri.

Arsurile iatrogene au afectat mai frecvent o singură regiune, în timp ce arsurile domestice au afectat regiuni multiple, această diferență având semnificație statistică ($p=0.007$). Injuria inhalatorie s-a înregistrat foarte rar în circumstanțe iatrogenice ($p<0.001$) și a fost întâlnită în exclusivitate la arsurile prin flacără și prin căldură radiantă.

5.3.9. Distribuția eșantionului în funcție gradul arsurii

Arsurile de gradul 2 și 3 au fost cel mai frecvent întâlnite. Analizând subeșantioanele A și B, arsurile de gradul 3 au reprezentat 50% din total în cazul subeșantionului A (nou-născuți la termen) și 35.3% din total în cazul subeșantionului B (nou-născuți prematuri). Toți nou-născuții prematuri cu VG sub 28 de săptămâni au suferit arsuri de gradul 2 și 3.

5.3.10. Șocul post-arsură

Culegând date cu privire la apariția semnelor de șoc post-combustional, s-a constatat că în 37% de cazuri informațiile necesare nu au fost înregistrate. O treime din restul pacienților au prezentat semne de șoc. Corelând aceste date cu SCA, s-a demonstrat că riscul de apariție a șocului este dependent de creșterea suprafeței afectate.

5.3.11. Tratamentul arsurilor

Din eșantionul de 119 pacienți, un total de 76 de pacienți (63.9%) au primit tratament exclusiv conservator, în timp ce în cazul a 30 de pacienți (25.2%) a fost necesară o intervenție chirurgicală. La 4 dintre nou născuți (3.4%) s-a înregistrat exitusul înaintea aplicării oricărui tip de tratament adresat plăgii arse.

S-a observat că tratamentul conservator a fost predominant la toate grupele de vârstă. Tratamentul chirurgical a fost necesar la 25% dintre nou-născuții la termen și la 11.8% dintre nou-născuții prematuri; el a fost utilizat mai frecvent în arsurile domestice (38%), comparativ cu cele iatrogene (18.2%) și a fost necesar cu precădere pentru arsurile ce au afectat o SCA cuprinsă între 11 și 30%.

5.3.11.1. Tratamentul conservator

Tratamentul conservator a fost aplicat în majoritatea cazurilor (63.9%). Selectarea produsului utilizat a depins de protocolul de tratament al unității spitalicești sau de disponibilitatea materialelor necesare. Sulfadiazina de argint a fost considerată tratament standard în majoritatea centrelor (37.1%). Produsele de nouă generație, cum ar fi pansamentele cu hidrocoloid sau Strata XRT, au fost utilizate în exclusivitate în țările dezvoltate. Acest aspect se datorează, cel mai probabil, disponibilității resurselor financiare și accesului la ultimele descoperiri în domeniul tratamentului arsurilor.

5.3.11.2. Tratamentul chirurgical

Un total de 30 de pacienți (25.2%) au beneficiat în cadrul managementului terapeutic și de intervenție chirurgicală. În cazul a 80% dintre aceștia, procedura a fost reprezentată de utilizarea unei grefe de piele. Media numărului de zile din momentul producerii arsurii și până în momentul grefării a fost de 6 zile. Au mai fost necesare: escarotomii, excizii tangențiale, debridări excizionale, reconstrucții după leziuni de necroză și plastie în W.

5.3.12. Durata de spitalizare și urmărirea pe termen scurt și lung

Durata spitalizării a înregistrat o medie de 40.1 zile, timpul de vindecare a fost în medie de 28.3 zile, iar durata medie de urmărire după externare a fost de 7.8 luni.

Analizând aceste intervale pentru cele două subeșantioane A și B, s-a observat că nou-născuții prematuri au avut o durată medie de spitalizare de 77.6 zile, comparativ cu cei născuți la termen ce au avut o medie de 17.5 zile, diferență fiind semnificativă statistic ($p < 0.0001$). Timpul de vindecare nu a înregistrat diferențe semnificative. În schimb, durata de urmărire a fost mai lungă pentru prematuri, diferența fiind semnificativă ($p = 0.01$). În funcție de tratamentul aplicat, s-a observat că durata spitalizării este mai prelungită pentru arsurile manageriate conservator (45.1 zile versus 31.1 zile). În urma acestor rezultate, se poate conclure că diferențele în durata de spitalizare și de urmărire se datorează cel mai probabil morbidității asociate prematurității.

5.3.13. Complicații

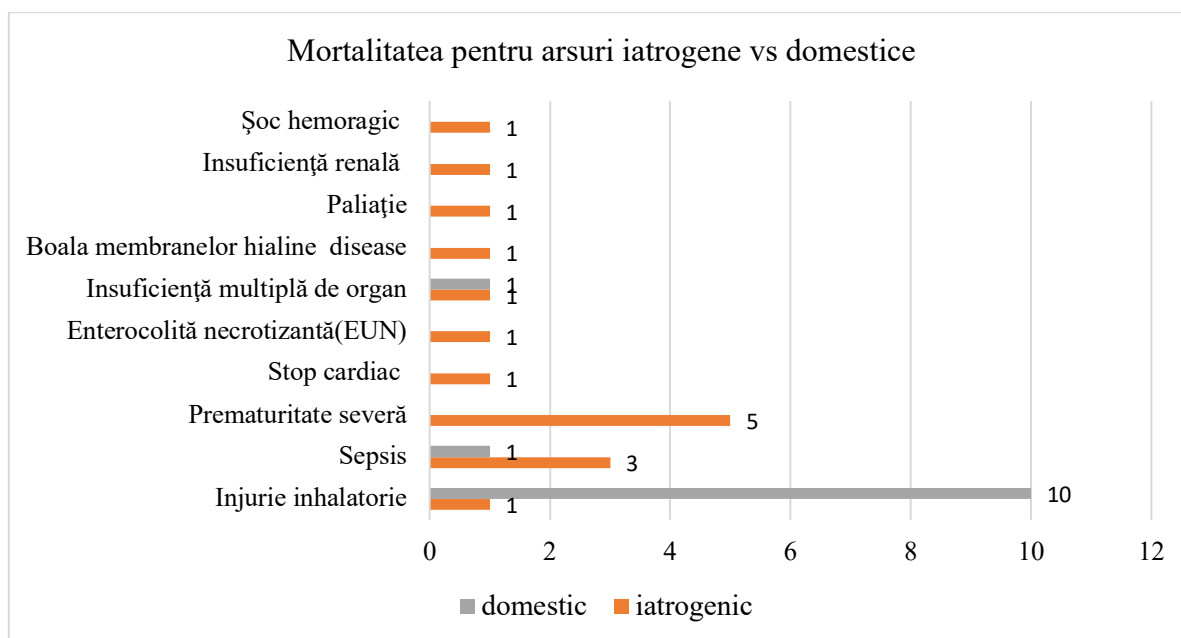
Pe perioada internării, 18 pacienți au prezentat un număr de 21 de complicații, rezultând o rată de 17.6%. Cele mai frecvente complicații au fost cele de natură infecțioasă, totalizând 66.6%. Urmărirea pe termen lung a arătat că un număr de 34 de pacienți au

prezentat un total de 45 de complicații de diferite grade de severitate, rezultând o rată de 37.8%. Dintre aceștia, doar în 13 cazuri a fost necesar tratamentul chirurgical al complicațiilor.

5.3.14. Supraviețuirea și Mortalitatea

Decesul s-a înregistrat într-un număr de 28 de cazuri, momentul survenirii acestuia fiind cuprins în intervalul 3 ore - 92 zile, generând o rată a mortalității de 23.5%. Dintre aceste decese, 89.3% au survenit în primele 30 zile post injurie. Aproximativ jumătate dintre decese au avut cauze independente leziunii de arsură, în timp ce restul au fost determinate de injurie inhalatorie și sepsis (Graficul 5.4.). Întrucât arsurile domestice au afectat în principal nou-născuți aflați în plină stare de sănătate, la aceștia exitusul s-a înregistrat secundar injuriei inhalatorii.

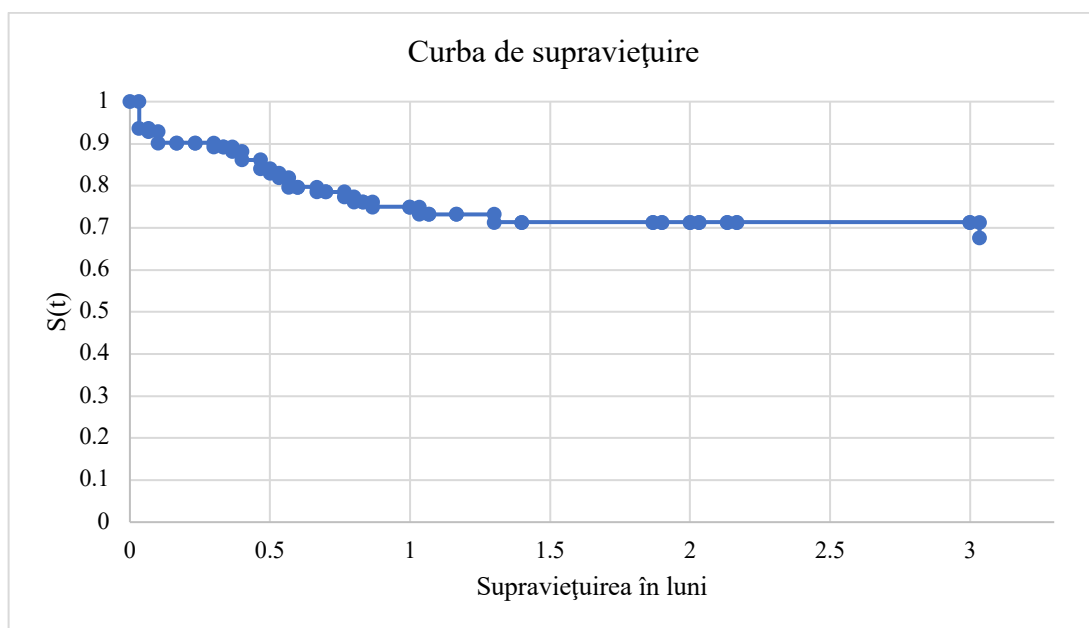
Cea mai mare rată de mortalitate s-a înregistrat la pacienții cu arsuri cuprinse între 10 și 30% SCA. Leziunea de cale aeriană a fost principala cauză de deces în cazul pacienților cu SCA mai mare de 10%, în timp ce în cazul arsurilor ce au afectat suprafețe mici, cauza decesului a fost în majoritatea cazurilor independentă de injuria de arsură.



Graficul 5.4. Cauzele de mortalitate în funcție de circumstanțele de producere a arsurilor

Pentru întreg eșantionul de lucru s-a înregistrat o rată de supraviețuire de 76.47%, respectiv 91 de supraviețuitori din 119 pacienți incluși în studiu. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier pentru întregul eșantion, pe o perioadă de urmărire de 3 luni post traumatism,

este reprezentată în Graficul 5.5. S-a observat că rata de supraviețuire în primele 30 de zile a fost 78.9%.



Graficul 5.5. Curba de supraviețuire pentru eșantionul de lucru

În ceea ce privește factorii ce au influențat supraviețuirea, s-a înregistrat o diferență semnificativă statistic doar în cazul prezenței injuriei inhalatorii și a arsurilor ce au afectat o SCA > 30%. Analizând supraviețuirea în funcție de vârsta gestațională, comparând atât nou-născuții prematuri cu nou-născuții la termen ca și grupuri individuale, cât și grupele de prematuritate, nu s-a dovedit a fi o diferență semnificativă. Cu toate acestea s-a observat că nou-născuții prematuri cu o VG sub 32 de săptămâni prezintă un risc crescut de deces.

5.4. Discuții

Acest studiu reprezintă o analiză sistematică a literaturii de specialitate și confirmă faptul că traumatismele prin arsură reprezintă o patologie rară în populația neonatală. Toate publicațiile din literatura de specialitate sunt reprezentate de către rapoarte și serii de cazuri. Trendul descendent al numărului de cazuri publicate, înregistrat recent este cel mai probabil secundar implementării unor mecanisme de prevenție, creșterii exigenței normelor de siguranță a locuințelor și instituțiilor publice, dar și îmbunătățirii educației populației și a cadrelor medicale cu privire la arsurile la nou-născuți. Astfel, prin studiul evoluției temporale a unei patologii se poate evalua eficiența programelor de prevenție și educație.

Analiza distribuției geografice a publicațiilor s-a dovedit a fi relativ uniformă, înregistrându-se cazuri pe majoritatea continentelor.

Eșantionul utilizat în această analiză sistematică a fost constituit din 119 nou-născuți, aceștia având o vârstă medie la internare de 8.8 zile. S-a observat că nou-născuții prematuri au fost mai frecvent implicați în evenimente ce s-au soldat cu apariția arsurilor (71.8% vs 28.2%), iar în ceea ce privește greutatea la naștere, cele mai frecvent afectate au fost grupele extreme, respectiv nou-născuții cu greutate normală (> 2500 g) și nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere (< 1000 g). Nou-născuții de sex masculin au fost mai predispuși la apariția arsurilor, acest fapt fiind în concordanță cu datele de epidemiologie pentru toată populația pediatrică[6].

Aprofundarea acestei analize a evidențiat faptul că factori cum ar fi locația geografică, nivelul socio-cultural și economic al țărilor, pot determina diferențe în epidemiologia și cauzele arsurilor. S-a demonstrat că circumstanțele de producere a arsurilor diferă în funcție de gradul de dezvoltare socioeconomică a țărilor. Astfel, în țările în curs de dezvoltare majoritatea arsurilor au survenit în urma unor accidente domestice (69%), principalii factori determinați fiind situația economică precară, deficiențele de infrastructură și densitatea crescută a populației.[7,8] În schimb, în țările dezvoltate majoritatea arsurilor au survenit în urma unui eveniment iatrogen, acestea reprezentând aproximativ 90% din totalul arsurilor. Acest rezultat se poate datora, pe de o parte, eficienței normelor de prevenire a incendiilor și gradului superior de instruire a aparținătorilor iar, pe de altă parte, creșterii ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri cu VG și greutate mică. Aceștia reprezintă un grup vulnerabil de pacienți, cu susceptibilitate crescută de a suferi arsuri secundar multiplelor proceduri medicale în contextul imaturității țesutului cutanat.[69]

Datele din studiul de față au evidențiat că toate tipurile de arsură, exceptând cele prin fricțiune, se pot întâlni în populația neonatală. Arsura de tip termic a înregistrat cea mai mare frecvență, fiind consemnată la mai mult de jumătate dintre pacienți, iar mecanismul cel mai des incriminat a fost contactul cu un obiect fierbinte. În ceea ce privește circumstanțele de producere a traumatismelor prin arsură, s-a observat că evenimentele de natură iatrogenă au fost mai frecvente, reprezentând 65% din total. De asemenea, nou-născuții ce au suferit accidente spitalicești au avut o vârstă medie semnificativ mai mică, respectiv 4 zile comparativ cu 17 zile, vârsta medie a nou-născuților ce au suferit traumatisme de natură domestică.

Suprafața cutanată arsă a înregistrat o medie de 13.3%, 89% din arsuri afectând suprafețe sub 30%. Arsurile iatrogene au afectat SCA mai reduse, limitate la o regiune a corpului, în timp ce, arsurile de tip domestic au fost mai extinse, afectând multiple regiuni.

Cu privire la managementul terapeutic, încă există dezbateri în ceea ce privește tipul de produse topice și pansamente folosite și care sunt indicațiile chirurgicale și momentul optim pentru a interveni chirurgical. Această analiză sistematică a literaturii de specialitate a arătat că majoritatea pacienților de vârstă neonatală (64%) au beneficiat de tratament conservator, acesta fiind aplicat în toate tipurile de arsuri, însă cu precădere în cazul arsurilor de tip chimic. Tratamentul chirurgical a fost aplicat în 25% din cazuri, în principal în cazul arsurilor termice. S-a observat că indicația chirurgicală a fost mai frecventă în cazul nou-născuților la termen, comparativ cu cei prematuri (25% vs 11.8%), în cazul arsurilor de tip domestic, comparativ cu cele de tip iatrogen (38% vs 18.2%) și pentru SCA între 11 și 30%.

Un total de 15% dintre pacienți au avut cel puțin o complicație pe durata internării, în timp ce 28.6% dintre pacienți au prezentat complicații pe termen lung.

În populația neonatală este dificilă identificarea și evaluarea unui singur parametru cu valoare predictivă pentru mortalitate. Cu toate că vârsta foarte mică la momentul traumatismului este asociată cu o mortalitate crescută, aceasta trebuie analizată în contextul altor factori de risc, cum ar fi mecanismul de producere, SCA, gradul arsurii, tipul de tratament aplicat, unitatea spitalicească și prezența comorbidităților.[70] Vârsta este utilizată în mod uzual ca și predictor de mortalitate în cazul pacienților ce au suferit arsuri, însă în cazul grupei de vârstă neonatală, rolul acesteia nu este clar definit. Cercetarea de față și-a propus, de asemenea și, investigarea acestei relații, acordând o considerație specială impactului vârstei gestaționale. Rata de mortalitate înregistrată a fost de 23.5%, dar aproximativ 50% dintre decese au fost secundare unor cauze independente leziunii de arsură.

În populația pediatrică, injuria inhalatorie reprezintă unul din principalii factori ce determină creșterea riscului de mortalitate. Aceasta a reprezentat principala cauză de exitus, fiind responsabilă de 39.3% din totalul deceselor. A doua cauză de deces secundară traumatismului prin arsură a fost reprezentată de sepsis. Curba de supraviețuire a fost influențată semnificativ de SCA mai mare de 30% și de prezența leziunii inhalatorii.

Este necesară implementarea unor programe de educarea a populației generale și a personalului medical, cu privire la măsurile de prevenire a arsurilor la nou-născut și de prim ajutor în caz de arsură. Acestea sunt detaliate în versiunea completă a tezei.

6. Arsurile la nou-născut - experiența unui centru terțiar

6.1. Introducere

Datorită rarității acestor evenimente, în prezent, în literatura de specialitate sunt publicate un număr relativ scăzut de articole, neexistând date clare despre epidemiologia, cauzele, tratamentul și prognosticul arsurilor în populația neonatală. O analiză amănunțită a literaturii de specialitate a fost realizată în capitolul anterior și s-a constatat că până în prezent experiența sistemului medical românesc în managementul arsurilor la această grupă de pacienți nu a fost studiată și publicată.

Scopul acestui studiu clinic este de a cerceta experiența Clinicii de Chirurgie Plastică, Microchirurgie și Arsuri din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" din București în managementul arsurilor la pacienții de vârstă neonatală. Clinica mai sus menționată este singurul Centru de Excelență din România în tratamentul arsurilor la pacientul pediatric.

Pentru atingerea scopului propus, au fost formulate o serie de obiective:

- Stabilirea numărului arsurilor la pacientul nou-născut ce au fost manageriate în clinica noastră pe o perioadă de 7 ani (ianuarie 2010 - decembrie 2016)
- Identificarea mecanismelor și circumstanțelor de producere a arsurilor la nou-născut în România
- Studiarea practicilor terapeutice utilizate la această grupă de pacienți
- Studiarea evoluției și prognosticului nou-născuților ce au suferit arsuri, cu acordarea unei atenții deosebite prematurilor

6.2. Material și metodă

S-a realizat un studiu retrospectiv al tuturor cazurilor de arsuri survenite la nou-născuții internați și tratați în clinica noastră intervalul ianuarie 2010 - decembrie 2016.

Lotul de studiu a fost format din copii cu vârsta sub 30 de zile în momentul producerii accidentului. Acesta a fost împărțit în două eșantioane, în funcție de vârsta gestațională:

Eșantionul A a fost alcătuit din nou-născuți la termen, $VG \geq 37$ de săptămâni.

Eșantionul B a fost alcătuit din nou-născuți prematuri, $VG < 37$ de săptămâni.

Cele două eșantioane au fost descrise și studiate comparativ. Datele colectate au fost prelucrate și analizate din punct de vedere statistic. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit pentru o valoare $p < 0.05$.

6.3. Rezultate

6.3.1. Principalele caracteristici demografice ale eșantionului

Lotul de studiu a fost format din 13 pacienți ce au îndeplinit criteriile de includere. Aceștia au avut o vârstă medie la momentul producerii accidentului de 8.6 zile (interval 0-29 zile) și au fost reprezentați de 6 pacienți de sex masculin și 7 pacienți de sex feminin. În ceea ce privește mediul de proveniență, 8 pacienți (61.5%) au fost din mediul urban și 5 pacienți (38.5%) au fost din mediul rural.

Analizând lotul format în funcție de vârsta gestațională, acesta a fost împărțit în două eșantioane, după cum urmează.

Eșantionul A, alcătuit din nou-născuți la termen, a inclus 5 pacienți. În momentul arsurii aceștia aveau o vârstă cronologică medie de 15.6 zile (interval 3-29 zile). Toți acești pacienți au provenit din mediul rural. Greutatea la naștere pentru acest eșantion a avut o medie de 2900g (interval 2100-3200g), iar cea la internare a avut o medie de 3350g (interval 2300-4200g).

Eșantionul B, alcătuit din nou-născuți prematuri, a inclus 8 pacienți. Acest eșantion a fost reprezentat de nou-născuții ce au fost victime ale accidentului colectiv ce a avut loc în Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți a Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sîrbu”, în luna august, anul 2010. Bilanțul inițial a fost reprezentat de 11 victime, însă 3 nou-născuți au decedat la locul accidentului, aceștia fiind excluși din studiul de față, analiza efectuându-se doar pentru cei 8 pacienți ce au fost transferați în serviciul nostru. Aceștia au avut o vârstă gestațională medie de 32.4 ± 0.5 săptămâni (interval 32-33 săptămâni). În momentul traumatismului prin arsură aceștia aveau o vârstă cronologică medie de 3.7 zile (interval 0-11 zile) și o vârstă gestațională corectată de -6.8 ± 0.7 săptămâni. În ceea ce privește raportul pe sexe, eșantionul a fost format din 5 pacienți de sex masculin și 3 pacienți de sex feminin. Toți pacienții ce au alcătuit acest eșantion au provenit din mediul urban. Greutatea la naștere a avut o medie de 1700g (interval 1000-2290g), iar greutatea la internare a avut o medie de 1980g (interval 1090-3090g).

6.3.2. Comorbidități și patologii asociate sarcinii

Din întreg lotul de lucru, 8 pacienți (61.5%) au prezentat comorbidități asociate. Toți acești pacienți au aparținut eșantionului B. Scorul APGAR la naștere a fost cuprins între 7 și 9. Un total de 5 pacienți au necesitat postnatal suport ventilator cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

6.3.3. Mecanismul și circumstanțele de producere a arsurilor

Analizând mecanismele de producere a arsurilor pentru întreg lotul de studiu s-a constatat că s-au înregistrat în exclusivitate arsuri de tip termic, acestea fiind cauzate de flacără, contact cu obiect fierbinte și contact cu lichid fierbinte.

În ceea ce privește circumstanțele de producere a leziunilor de arsură, 69.2% dintre evenimente au fost de natură iatrogenă, în timp de 30.8% s-au petrecut în context domestic.

Mecanismele de producere întâlnite în cadrul eșantionului A au fost reprezentate de contact cu obiect fierbinte (n=3 pacienți), cu lichid fierbinte (n=1 pacient) și expunere la flacără (n=1 pacient). Patru dintre aceste incidente s-au petrecut în context domestic, iar un caz s-a produs în mediul spitalicesc.

Mecanismul de producere a fost același în cazul eșantionului B și a fost reprezentat de un incendiu într-un spațiu închis (salon de terapie intensivă nou-născuți), declanșat în urma unui scurtcircuit la nivelul unui aparat de aer condiționat. Acesta a generat o situație cu risc crescut de mortalitate, nou-născuții fiind expuși la temperaturi mai mari de 150 de grade Celsius. Timpul de expunere a depășit durata de 12 minute. În Figura 6.1 (a, b, c) se poate observa gravitatea și impactul accidentului. Mecanismele de producere a leziunilor de arsură au fost iatrogene, reprezentate de flacără și contact cu obiecte și suprafețe fierbinți, respectiv incubatoarele ce s-au topit secundar temperaturilor extrem de ridicate. Alte mecanisme agresionale au fost reprezentate de intoxicația cu monoxid de carbon, injurie inhalatorie prin fum și toxicitate chimică prin combustia maselor plastice.

6.3.4. Suprafața corporală arsă, gradul și localizarea arsurilor

Pentru întreg lotul de studiu, suprafața corporală arsă (SCA) a fost de 47.5% (interval 8-80%). În cazul eșantionului A, SCA a avut o medie de 19.6% (interval 8-40%), în timp ce pentru eșantionul B media a fost 65% (interval 40-80%). Se observă că nou-născuții prematuri au suferit arsuri pe o suprafață mai extinsă, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.0001$). Acest fapt se datorează în principal mecanismului de producere, ce a fost reprezentat de o situație cu risc crescut de mortalitate, dar și imaturității țesutului cutanat secundar prematurității.

Toți pacienții au suferit arsuri de cel puțin gradul II, iar gradul IV s-a întâlnit în cazul unui singur nou-născut prematur. Majoritatea pacienților (92.3%) au prezentat arsuri la nivelul mai multor regiuni corporale. Toți pacienții prematuri, au prezentat injurie inhalatorie, însă aceasta nu s-a înregistrat la nici un nou-născut la termen.



Figura 6.1 (a,b,c). Imagini de la locul accidentului

6.3.5. Managementul terapeutic al pacientului ars

Tratamentul inițial a respectat principiile protocolului ATLS. Prima etapă de tratament a fost faza urgentă în care s-a urmărit securizarea căii respiratorii, resuscitarea hidroelectrolitică, prevenirea șocului postcombustional și asigurarea analgeziei.

Calea aeriană a fost evaluată și securizată. În cadrul eșantionului B, 4 pacienți au fost intubați oro-traheal la locul accidentului. Restul de 4 pacienți nu au necesitat suport ventilator avansat, acestora li s-a administrat oxigen umidificat cu flux crescut întrucât prezentau sindrom funcțional respirator. În cazul nou-născuților din eșantionul A, nu a fost necesară protezarea căii aeriene sau administrarea de oxigen. Un total de 12 pacienți prezentau semne de șoc postcombustional în momentul evaluării inițiale, respectiv toți pacienții din eșantionul B și 60% (n=3) din pacienții din eșantionul A.

Abordul venos a fost securizat, s-au prelevat analize de sânge, iar resuscitarea hidroelectrolitică precoce a fost inițiată respectându-se formula Parkland, la care s-a adăugat necesarul fluidic pentru mentenanță. S-a efectuat spălarea nou-născuților cu îndepărtarea fumului negru și evaluarea extinderii leziunilor cu estimarea suprafeței cutanate arse, utilizându-se diagrama lui Lund și Browder. După stabilizarea inițială, toți nou-născuții au fost transferați în Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți (TINN).

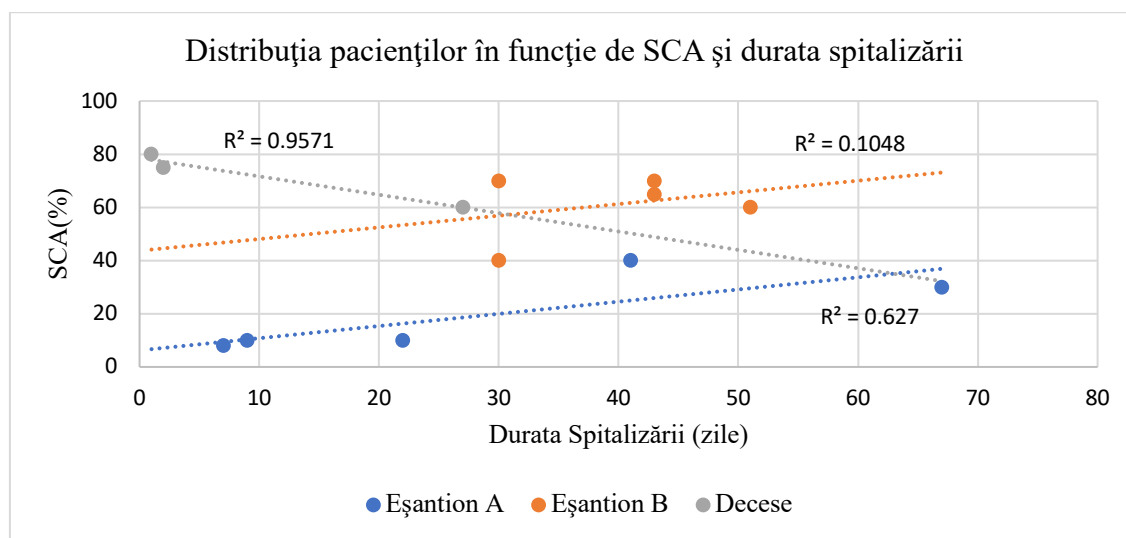
Cea de-a doua etapă a fost reprezentată de faza acută, în care s-au manageriat plăgile de arsură și s-a asigurat suportul nutrițional.

În cazul a 11 pacienți nu a fost necesară o intervenție chirurgicală, aceștia fiind tratați conservator cu cremă cu Sulfadiazină de argint (Flamazină), preparate topice cu antibiotic (Baneocin, Kanamicină), ser hidratant și regenerativ (Theresienol) și de asemenea preparate farmaceutice magistrale, cum ar fi unguentul cu oxid de zinc și tulle-gras, tratamentul fiind adaptat pentru caracteristicile fiecărui pacient. Toți pacienții din eșantionul B au fost tratați conservator. În cazul a 2 pacienți din eșantionul A s-a intervenit chirurgical prin aplicarea de grefe de piele.

Durata medie de spitalizare a fost similară pentru ambele eșantioane, însă s-a observat că nou-născuții prematuri au necesitat o internare mai prelungită în secția de TINN. Aceasta se explică prin faptul că nou-născuții prematuri datorită VG și comorbidităților asociate au necesitat supraveghere atentă și îngrijiri avansate de către echipa de neonatologie.

Analizând distribuția pacienților în funcție de extinderea SCA și durata de spitalizare s-a observat existența unei corelații pozitive în cazul pacienților ce au supraviețuit, indicând creșterea duratei de spitalizare odată cu creșterea procentului de SCA. În cazurile în care s-

a înregistrat decesul, această corelație este negativă, indicând o reducere a perioadei de supraviețuire a acestor pacienți pe măsura creșterii SCA (Graficul 6.1).



Graficul 6.1. Corelația dintre SCA și durata de spitalizare

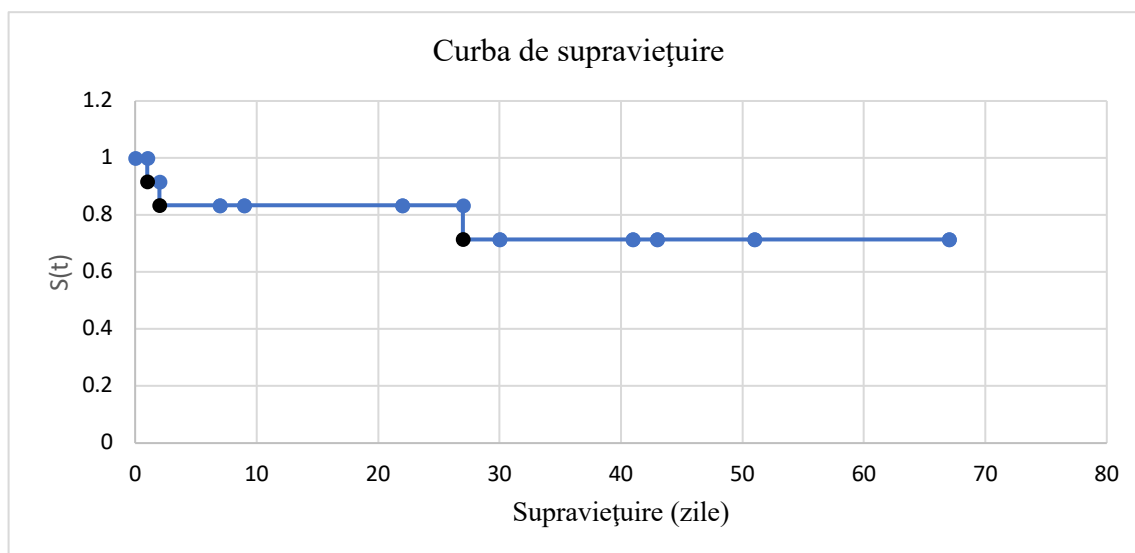
6.3.6. Complicații

Un total de 3 pacienți au prezentat complicații pe termen scurt, aceștia aparținând eșantionului B. Acestea au fost reprezentate de: sepsis (n=1), autoamputarea unei falange distale (n=1) și convulsii generalizate (n=1). Urmărirea pe termen lung a evidențiat faptul că 6 pacienți (60% dintre supraviețuitori) s-au recuperat fără apariția complicațiilor, obținându-se vindecarea cu cicatrizare minimă.

În cadrul eșantionului A, 2 pacienți au prezentat complicații pe termen lung, unul necesitând revizia unor cicatrici cheloide restrictive cu plastie cu piele liberă și excizia unei zone de alopecie, iar cel de-al doilea necesitând două proceduri de revizie pentru cicatrici restrictive cu anchiloză la nivelul cotului și genunchiului. În cadrul eșantionului B, 2 pacienți au prezentat complicații pe termen lung, însă doar într-un caz a fost necesară corecția chirurgicală a unei anchiloze de deget. Se observă că nou-născuții la termen au prezentat complicații mai severe cu impact funcțional semnificativ, în condițiile unui procent de SCA mai redus. În cazul acestora, a fost necesară grefarea atât pe parcursul internării inițiale, cât și pentru tratamentul complicațiilor pe termen lung.

6.3.7. Supraviețuirea și Mortalitatea

În lotul nostru de studiu s-au înregistrat 3 decese, astfel calculându-se o rată de supraviețuire de 77%. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier pentru întreg lotul de studiu este reprezentată în Graficul 6.2, decesele fiind marcate prin punctele de culoare neagră.



Graficul 6.2. Curba de supraviețuire pentru lotul de studiu

Toți pacienții din eșantionul A au supraviețuit. Toate decesele s-au înregistrat în eșantionul B, rezultând o rată de mortalitate de 37.5% în cadrul acestuia. Decesele au survenit în primele 30 de zile post injurie. Diferența între ratele de supraviețuire a celor două eșantioane este semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.001$).

Un impact semnificativ asupra supraviețuirii a avut prezența arsurii de căi respiratorii ($p=0.005$) și a șocului post-combustional ($p=0.01$), înregistrându-se o rată de mortalitate superioară în cazul acestor pacienți. Analiza curbelor de supraviețuire în funcție de SCA a identificat o diferență semnificativă statistic ($p=0.005$), rata de supraviețuire fiind mai mare pentru arsurile cu suprafețe mai mici de 50%.

Pacienții au beneficiat de un management terapeutic complex, instituit de către o echipă multidisciplinară alcătuită din aproximativ 100 de persoane (doctori, asistente medicale și personal auxiliar) aparținând următoarelor specialități: medicină de urgență, chirurgie plastică, neonatologie, pediatrie, chirurgie pediatrică, ortopedie pediatrică, kinetoterapie și psihologie. Toți pacienții au fost urmăriți până la obținerea vindecării complete. În cazul pacienților din eșantionul B, respectiv nou-născuți prematuri s-a observat vindecarea cu cicatrizare minimă în contextul gradului crescut de severitate și extindere a leziunilor inițiale. Acești pacienți au beneficiat în exclusivitate de tratament conservator. Textul complet al lucrării include imagini în care se poate observa starea pacienților la internare și evoluția leziunilor pe termen lung.

6.3.8. Compararea lotului propriu de studiu cu eşantionul din analiza sistematică

În realizarea acestei analize comparative s-a utilizat eşantionul format din 71 de pacienți cu VG cunoscută din cadrul lotului analizei sistematice a literaturii de specialitate.

După cum se observă în Tabelul VI.1, pacienții din lotul propriu de studiu au avut vârste diferite în momentul traumatismului, comparativ cu lotul sistematic. Astfel, nou-născuții la termen din lotul propriu au avut o vârstă mai mare (15.6 zile vs. 6.7 zile, $p=0.03$), în timp ce prematurii au avut o vârstă mai mică (3.7 zile vs. 6.4 zile), însă diferența nu a atins semnificație statistică ($p=0.5$).

Arsurile de tip termic au constituit 100% din mecanismele înregistrate în lotul propriu de studiu, aproximativ 70% dintre acestea fiind reprezentate de arsurile prin flacără. În literatura de specialitate s-a înregistrat o distribuție mai omogenă, întâlnindu-se toate mecanismele de producere, exceptând cele prin fricțiune.

În ceea ce privește circumstanțele de producere, în ambele loturi de studiu cel mai frecvent s-au înregistrat evenimente de tip iatrogen.

Se poate observa că în cadrul lotului sistematic, nou-născuții prematuri au avut greutate la naștere mai mici, însă majoritatea acestora au suferit arsuri pe SC semnificativ mai mică comparativ cu lotul nostru de studiu ($p<0.0001$), 87.5% dintre pacienții prematuri ce au alcătuit lotul propriu suferind arsuri pe o SC mai mare de 50%. Acest fapt semnalează gravitatea evenimentelor și confirmă faptul că în clinica noastră au fost tratate unele din cele mai severe cazuri de arsuri la nou-născut, în particular la nou-născutul prematur.

În ceea ce privește profunzimea arsurii, gradul II și III au fost cel mai frecvent întâlnite. Gradul IV nu este raportat în literatura de specialitate, însă a fost întâlnit în lotul propriu, la un nou-născut prematur.

Injuria inhalatorie a fost mai frecvent înregistrată în lotul propriu, întregul subeșantion de pacienți prematuri suferind leziuni de cale respiratorie. Aceasta a survenit secundar unui mecanism de producere foarte agresiv, respectiv incendiu în spațiu închis cu temperaturi extrem de ridicate. Acest lucru se reflectă și în faptul că 100% din pacienții prematuri din lotul propriu au suferit arsuri pe zone multiple, comparativ cu 39.2% din lotul sistematic.

Studiind tipul de tratament aplicat s-a observat că majoritatea prematurilor au beneficiat pe parcursul internării de tratament conservator, atât în lotul sistematic (88.2%), cât și în lotul propriu (100%). Tratamentul chirurgical a fost necesar în cazul nou-născuților la termen la 25% dintre pacienții din lotul sistematic și 40% dintre pacienții din lotul propriu.

Nou-născuții prematuri au fost mai predispuși la apariția complicațiilor, înregistrând o

Tabelul VI.1. Compararea caracteristicilor lotului sistematic cu lotul propriu

		Lot studiu sistematic (n=71)		Lot propriu (n=13)	
		Termen (n=20)	Prematuri (n=51)	Termen (n=5)	Prematuri (n=8)
Vârsta la arsură (zile)*	medie $\pm$ DS	6.7 $\pm$ 7.3	6.4 $\pm$ 13.5	15.6 $\pm$ 10.7	3.7 $\pm$ 3.7
	mediană (interval)	1 (0-27)	1 (0-56)	18 (3-29)	4 (0-11)
Sex (M/F)		12 / 5 n=3 necunoscut	20 / 17 n= 14 necunoscut	1 / 4	5 / 3
Greutate Naștere (g)*	medie $\pm$ DS	3350 $\pm$ 515 n=9 necunoscut	948 $\pm$ 360 n=13 necunoscut	2900 $\pm$ 453	1700 $\pm$ 440
	mediană (interval)	3160 (2896-4400)	820 (578-1835)	3100 (2100-3200)	1660 (1000-2290)
Comorbidități		8 pacienți 8 comorbidități	26 pacienți 61 comorbidități	1 pacient 1 comorbiditate	6 pacienți 14 comorbidități
Circumstanțe Iatrogen/domestic		18 / 2	48 / 3	1 / 4	8 / 0
SCA*	medie $\pm$ DS	11 $\pm$ 18	8 $\pm$ 11	19.6 $\pm$ 14.5	65 $\pm$ 12.3
	mediană (interval)	4 (1-80)	4 (1-60)	10 (8-40)	67.5 (40-80)
Injurie inhalatorie		1	0	0	8

rată de 39.5% vs. 23.5% în cazul nou-născuților la termen. În lotul propriu rata de complicații a fost de 40% în ambele eșantioane, iar tratamentul chirurgical a fost necesar în cazul ambilor nou-născuți la termen (fiecare a necesitat câte două proceduri) și în cazul unui singur prematur.

Rata de supraviețuire a fost similară atât în lotul sistematic, cât și în lotul propriu, respectiv aproximativ 77%. Majoritatea deceselor au survenit în primele 30 de zile de la traumatism. În ceea ce privește nou-născuții prematuri, în lotul propriu s-a înregistrat o rată de mortalitate mai mare comparativ cu cel sistematic, respectiv 37.5% vs. 25.5%.

6.4. Discuții

Studiul de față confirmă faptul că traumatismele prin arsură în populația neonatală sunt evenimente rare în țara noastră. Acest rezultat este în concordanță cu datele publicate în literatura de specialitate, după cum s-a arătat în capitolul anterior, toate publicațiile sunt reprezentate de serii de cazuri și rapoarte de caz.

Datele din literatura de specialitate au evidențiat că accidentele prin arsură la copilul mic se petrec cu precădere la domiciliu, comparativ cu alte tipuri de traumatisme.[71] După cum s-a evidențiat în analiza sistematică a literaturii efectuată în cadrul acestei lucrări, arsurile la nou-născuți au survenit în 65% din cazuri în unități spitalicești, fiind evenimente iatrogene. Acest rezultat demonstrează existența unei diferențe între populația reprezentată de nou-născuți și cea a copiilor mici în ceea ce privește cauzele și mecanismele de producere a arsurilor. De asemenea, există o diferență în ceea ce privește circumstanțele de apariție a arsurilor în populația neonatală, în funcție de nivelul socio-economic al țării de proveniență. Astfel, în țările dezvoltate, majoritatea accidentelor se petrec în mediu spitalicesc, în timp ce, în țările slab dezvoltate, acestea sunt de natură domestică.[7] În seria noastră, 69.2% dintre pacienți au suferit un eveniment iatrogen. În cazul a 8 pacienți mecanismul a fost același, aceștia fiind victimele unui accident colectiv ce a avut ca și cauză o deficiență de infrastructură. În cazul unui pacient, mecanismul de producere a fost reprezentat de contactul cu suprafața supraîncălzită a incubatorului, secundar expunerii prelungite a acestuia la căldura radiantă generată de o lampă de fototerapie, reprezentând consecința unei erori umane. În ceea ce privește accidentele domestice, acestea s-au petrecut secundar neglijenței aparținătorilor, în condițiile unui mediu social defavorizat.

Accidentul colectiv petrecut în Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți a Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sîrbu”, în luna august, anul 2010 a fost un eveniment de o gravitate extremă și fără precedent în țara noastră. La nivel global, au fost

raportate în presă internațională trei astfel de accidente ce au implicat maternități și pacienți de vârstă neonatală. Acestea s-au petrecut în următoarele țări:

- Algeria (2019) - mecanismul a fost reprezentat de incendiu în spațiu închis (secția nou-născuți) secundar unui scurt circuit electric. Au fost implicați 8 nou-născuți, rata de mortalitate a fost 100%. [72]
- Irak (2016) - mecanismul a fost reprezentat de incendiu în spațiu închis (secția nou-născuți) secundar exploziei unei butelii de oxigen. Au fost implicați 21 de nou-născuți, rata de mortalitate a fost de 62%. [73]
- India (2009) - mecanismul a fost reprezentat de incendiu în spațiu închis (secția nou-născuți) secundar unui scurt-circuit al sistemului electric. Au fost implicați 10 nou-născuți, rată de mortalitate 50%. [74]

S-a constatat că toate accidentele s-au petrecut în țări aflate în curs de dezvoltare și au fost secundare unor deficiențe de infrastructură. Astfel de tragedii trebuie să atragă atenția autorităților competente în vederea investigării cauzelor și implementării măsurilor necesare de prevenție. Articolele publicate cu privire la accidentele petrecute în țările dezvoltate au arătat că în majoritatea cazurilor, arsurile au fost cauzate prin contact cu obiect sau lichid fierbinte [75–81] și soluții antiseptice [82–87]. În studiul nostru, cauza principală a fost reprezentată de expunerea la flacără.

Nou-născuții prematuri prezintă un risc crescut de a suferi arsuri chimice secundar utilizării de soluții antiseptice în cadrul diverselor proceduri necesare asigurării tratamentului, cum ar fi inserarea cateterelor ombilicale sau liniilor venoase. [87] Cu toate că Spitalul Clinic de Copii “Grigore Alexandrescu” deține o secție de TINN și de asemenea deservește maternitățile din București, în clinica noastră nu au fost tratate astfel de cazuri. Având în vedere că nou-născuții nu se pot mobiliza, trebuie luată în considerare posibilitatea abuzului și leziunilor non-accidentale [88], fiind documentat în literatură că majoritatea acestora se întâlnesc la copii cu vârsta mai mică de 5 luni. [78] Acest aspect este întotdeauna investigat în clinica noastră, iar în prezenta serie de pacienți s-a concluzionat că toate evenimentele au fost accidentale.

Suprafața corporală arsă medie în seria noastră de pacienți a fost de $47.5 \pm 26.2\%$. În cazul nou-născuților prematuri, SCA a avut o medie de $65 \pm 12.3\%$, în timp ce pentru cei la termen media a fost $19.6 \pm 14.5\%$. Compararea lotului propriu cu lotul sistematic a arătat ca 87.5% din nou-născuții prematuri din lotul nostru au avut arsuri pe mai mult de 50% SCA, spre deosebire de 2% din pacienți în lotul sistematic. De asemenea, aceștia au suferit arsuri localizate pe zone multiple. Aceste rezultate subliniază gravitatea traumatismelor întâlnite

în seria noastră, în special la nou-născutul prematur și confirmă faptul că în clinica noastră au fost tratate unele din cele mai severe cazuri întâlnite la nivel global.

Injuria inhalatorie a fost prezentă în seria noastră la 61.5% din pacienți. În alte serii de pacienți, aceasta a fost întâlnită la 27.3% [8] și 38%. [7] În cazul pacienților prematuri, injuria inhalatorie a fost prezentă în 100% din cazuri, spre deosebire de lotul sistematic, unde frecvența acesteia a fost de 39.2%.

Datorită imaturității țesutului cutanat, același mecanism determină arsuri de grade crescute la nou-născuți, comparativ cu celelalte vârste. [89] În ceea ce privește profunzimea arsurii, gradele II și III au fost cele mai frecvent întâlnite, gradul IV nefiind raportat în literatura de specialitate la nou-născuți dar fiind prezent la un pacient din lotul propriu.

În cadrul Clinicii de Chirurgie Plastică, Microchirurgie Reconstructivă și Arsuri a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu", managementul pacientului ars se împarte în trei etape conform recomandărilor. [3] Prima etapă este faza urgență în care se adresează securizarea căii respiratorii, resuscitarea hidroelectrolitică, prevenirea șocului post-combustional și asigurarea analgeziei. Cea de-a doua etapă este reprezentată de faza acută, în care se manageriază plăgile de arsură și se asigură suportul nutrițional. Ultima etapă este reprezentată de faza de reabilitare care se adresează prevenirii complicațiilor pe termen lung și reintegrării pacientului în familie și societate.

În managementul arsurilor la această populație de pacienți, este esențială conservarea întregului tegument neafectat întrucât suprafața corporală este extrem de mică, iar posibilele locații pentru recoltarea grefelor sunt limitate. Produsul topic cel mai frecvent utilizat este sulfadiazina de argint, însă trebuie avut în vedere posibilitatea apariției efectelor secundare cum ar fi alergiile, methemoglobinemia, hemoliza, supresia măduvei osoase și formarea pseudoescarelor. [90,91] În literatura de specialitate sunt publicate cazuri în care sulfadiazina de argint a fost utilizată la această grupă de pacienți, rezultatele fiind satisfăcătoare [89,92,93] însă unii autori preferă utilizarea pansamentelor impregnate cu nanocristale de argint, întrucât studiile au evidențiat rezultate superioare în ceea ce privește vindecarea, durata de spitalizare și riscul de infecție. [88,94,95] În cazul pacienților tratați în clinica noastră s-a optat pentru utilizarea tratamentului topic cu sulfadiazină de argint, în combinație cu preparate cu antibiotic, cremă cu oxid de zinc și tulle gras.

Cu toate că a fost descrisă utilizarea temporară a diferite produse pentru acoperirea plăgilor și promovarea vindecării, cum ar fi membrană amniotică sau pansamente biologice, utilizarea grefelor de piele reprezintă o soluție finală. [96,97] Tratamentul chirurgical a fost necesar în 25.2% din pacienții lotului sistematic și în 15.4% din pacienții lotului propriu,

tratamentul chirurgical fiind indicat în principal la nou-născuții la termen, respectiv la 25% dintre pacienții din lotul sistematic și 40% dintre pacienții din lotul propriu. La nou-născuții prematuri acesta a fost necesar în 11.8% în lotul sistematic, iar în lotul propriu nici un pacient prematur nu a beneficiat de intervenție chirurgicală.

Rata de mortalitate raportată în seriile de pacienți nou-născuți ce au suferit arsuri a fost între 27.2%-43.5% [7,8]. În seria noastră s-a înregistrat o rată de mortalitate de 23% pentru întreg lotul de studiu și o rată de 37.5% pentru subeșantionul nou-născuților prematuri, aceștia având multiple comorbidități, spre deosebire de seriile raportate [7,8]. Barrow și colaboratorii au demonstrat că injuria inhalatorie determină o diferență semnificativă în rata mortalității. [98] În mod similar, atât în lotul propriu, cât și în analiza sistematică, arsura de căi respiratorii și SCA crescută au avut un impact semnificativ în creșterea riscului de deces.

Rezultatele acestui studiu evidențiază faptul că nou-născuții prematuri au prezentat o vindecare mai bună cu cicatrizare redusă și cu indicație chirurgicală minimă, în ciuda faptului că leziunile suferite de aceștia au avut un grad de severitate crescut. Aceste rezultate ne îndrumă către studierea proprietăților de regenerare ale țesutului fetal și către ipoteza că nou-născuții prematuri păstrează proprietăți ale țesutului fetal.

În prezent se consideră că diferențele în vindecarea leziunilor țesutului fetal, față de a celui postnatal, se datorează unui răspuns inflamator atenuat cu participarea unui număr redus de celule slab diferențiate, un profil diferit al factorilor de creștere și mediatorilor celulari, o expresie genică diferită și o participare mai activă a celulelor stem. [25,52,53]

Se consideră că atât vârsta gestațională cât și dimensiunea leziunii influențează vindecarea cu sau fără cicatrici a leziunilor. Capacitatea de vindecare este maximă pe parcursul trimestrului II și a primei părți a trimestrului III de sarcină, ulterior apărând o fază de tranziție. Aceasta nu este un proces abrupt, ci unul gradual. [54,55] Având în vedere că vârsta gestațională a nou-născuților tratați în clinica noastră era cuprinsă între 32 și 33 de săptămâni, obținerea unei vindecări cu cicatrizare minimă, în contextul unor leziuni de arsură de grade și extindere crescută confirmă că pielea acestora încă mai păstra proprietăți regenerative, aflându-se cel mai probabil în faza de tranziție. Astfel, rezultatele studiului de față sunt în concordanță cu teoria mai sus expusă.

Sunt necesare cercetări viitoare pentru înțelegerea mecanismelor ce guvernează procesul de vindecare fără cicatrizare. Aceasta ar putea conduce la descoperirea unor strategii terapeutice noi și ar putea oferi cadrelor medicale instrumentele necesare pentru a controla procesul de vindecare cu obținerea unor rezultate superioare atât din punct de vedere cosmetic, cât și funcțional.

7. Concluzii și contribuții personale

Review-urile de literatură și studiile descriptive reprezintă instrumente foarte utile în obținerea unei imagini de ansamblu asupra unei patologii. Prin realizarea lucrării de față s-a obținut o imagine de ansamblu atât la nivel global cât și local a traumatismelor prin arsură survenite la pacienții nou-născuți, ce reprezintă o grupă de pacienți cu risc crescut.

Studiind experiența clinicii noastre și coroborând rezultatele cu cele raportate în literatura de specialitate, s-a formulat un set de concluzii cu privire la cauzele, mecanismele de producere, tratamentul și prognosticul arsurilor în populația neonatală:

- traumatismele prin arsură reprezintă o patologie rară în populația neonatală
- nu există studii cu privire la incidența și prevalența arsurilor neonatale, toate publicațiile din literatura de specialitate fiind reprezentate de către serii și rapoarte de cazuri
- studiul de față este prima lucrare din România ce adresează acest subiect
- accidentul colectiv din Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți a Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sîrbu ” a fost un eveniment de o gravitate extremă și fără precedent în țara noastră și în Europa
- vârsta medie de apariție a arsurilor în populația neonatală a fost de aproximativ 9 zile, atât pentru lotul sistematic, cât și pentru lotul propriu
- nou-născuții de sex masculin sunt mai predispuși la apariția arsurilor
- nou-născuții prematuri au înregistrat o rată crescută de apariție a arsurilor, aceștia reprezentând o categorie de pacienți cu risc crescut
- la nivel global în populația neonatală au fost întâlnite toate tipurile de arsuri, cu excepția celor de fricțiune; în România s-au înregistrat în exclusivitate arsuri de tip termic
- în majoritatea cazurilor, arsurile au fost de natură accidentală
- în țările în curs de dezvoltare, majoritatea arsurilor au survenit în urma unor accidente domestice, în timp ce în țările dezvoltate predomină evenimentele iatrogene
- în România aproximativ 70% din evenimente au fost de natură iatrogenă
- arsurile termice au înregistrat cea mai mare frecvență, atât în circumstanțe domestice, cât și iatrogene
- arsurile de tip chimic, în special secundar utilizării de soluții antiseptice, se situează pe locul secund în cazul accidentelor de tip iatrogen
- nou-născuții prematuri cu VG sub 28 de săptămâni au fost cei mai predispuși la apariția arsurilor de tip chimic în context iatrogen

- se subliniază importanța existenței unui protocol clar de utilizare a soluțiilor antiseptice cutanate în secțiile de neonatologie și cunoașterea sa de către personalul medical
- majoritatea accidentelor petrecute în mediul intraspitalicesc ar fi putut fi prevenite
- accidentele petrecute în mediul intraspitalicesc în țara noastră s-au datorat în majoritatea cazurilor unei deficiențe de infrastructură
- majoritatea pacienților, atât în eșantionul sistematic, cât și în cel propriu au suferit arsuri de gradul II-III
- nu există protocoale de management aprobate universal
- în Clinica de Chirurgie Plastică, Microchirurgie și Arsuri din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" au fost manageriate unele din cele mai severe arsuri la nou-născut, în special la prematur, întâlnite la nivel global
- managementul terapeutic trebuie individualizat în funcție de particularitățile fiecărui caz, fiind esențială conservarea întregului tegument neafectat întrucât suprafața corporală este extrem de mică, iar ariile disponibile pentru recoltarea grefelor sunt limitate
- majoritatea pacienților, în special cei prematuri, au beneficiat de tratament conservator indiferent de tipul de arsură
- tratamentul topic cu sulfadiazina de argint a fost considerat standard în majoritatea centrelor
- tratamentul chirurgical a avut indicație în special la nou-născuții la termen, majoritatea beneficiind de aplicarea de grefe de piele
- pe termen scurt complicațiile infecțioase au cea mai crescută frecvență
- pe termen lung nou-născuți prematuri au prezentat complicații de o severitate mai redusă în contextul unei SCA mai extinse
- arsurile prezintă mortalitate și morbiditate ridicată fiind leziuni debilitante cu impact major și pe termen lung, atât asupra pacientului și familiei sale, cât și asupra societății
- supraviețuirea a fost de aproximativ 77%, atât la nivel global, cât și în țara noastră
- nou-născuții prematuri au avut o rată de mortalitate mai mare, însă cauzele de deces au fost în majoritatea cazurilor independente de leziunile de arsură
- majoritatea deceselor s-au înregistrat în primele 30 de zile
- supraviețuirea a fost influențată semnificativ de SCA mai mare de 30% și de prezența injuriei inhalatorii

- timpul până la obținerea vindecării a avut o medie de aproximativ o lună
- durata medie de spitalizare în România a fost de aproximativ o lună
- nou-născuți prematuri au prezentat o vindecare mai bună cu cicatrizare redusă și cu indicație chirurgicală minimă, în ciuda faptului că leziunile suferite de aceștia au avut un grad crescut de severitate

- pielea nou-născuților prematuri păstrează unele proprietăți regenerative specifice țesutului fetal, aceștia având capacitatea de vindecare cu cicatrizare minimă

- aprofundarea cercetărilor pentru înțelegerea mecanismelor de vindecare fără cicatrizare sau cu cicatrizare minimă și progresele în medicina regenerativă ar putea revoluționa managementul pacientului ars

S-au formulat următoarele recomandări:

- datorită potențialului prematurului de preservare a vindecării prin regenerare specifice fătului, managementul conservator se recomandă ca primă linie terapeutică

- se recomandă folosirea cu atenție a dispozitivelor de încălzire a nou-născutului, cu verificarea temperaturii și limitarea timpului de contact

- se recomandă interzicerea utilizării soluțiilor antiseptice pe bază de alcool în secțiile de nou-născuți și utilizarea cu mare precauție, în cantitate redusă a altor antiseptice, cu îndepărtarea acestora după finalizarea procedurii medicale

- se recomandă implementarea unui protocol clar de utilizare a soluțiilor antiseptice în secțiile de neonatologie și cunoașterea acestuia de către personalul medical

- se recomandă verificarea compatibilității diferitelor componente ale unor dispozitive medicale, în special dacă producătorii sunt diferiți

- existența de directive clare cu privire la temperatura maximă a apei de la robinet, la mentenanța sistemelor electrice și a dispozitivelor de alarmă și la stingerea a incendiilor în unitățile medicale

- implementarea de programe de educarea a populației cu privire la factori de risc și la măsurile de prim ajutor în cazul arsurilor, în special în mediul social defavorizat

De parte de a epuiza problematica abordată, cercetarea de față pune în discuție o patologie complexă, puțin studiată până la ora actuală, în speranța de a oferi cadrelor medicale un set de concluzii și de propuneri cu aplicabilitate practică. De asemenea, acest studiu poate fi considerat un instrument util în implementarea de către autoritățile competente a unor recomandări în prevenția și managementul arsurilor.

Bibliografie

- [1] World Health Organization. Burns 2015.
http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/.
- [2] Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49:35–43.
<https://doi.org/10.1159/000339613>.
- [3] Herndon DN. Total Burn Care. 4th ed. Elsevier; 2012.
- [4] 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. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.013>.
- [5] Burd A, Yuen C. A global study of hospitalized paediatric burn patients. *Burns* 2005;31:432–8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.02.016>.
- [6] D’Souza AL, Nelson NG, McKenzie LB. Pediatric Burn Injuries Treated in US Emergency Departments Between 1990 and 2006. *Pediatrics* 2009;124:1424–30.
<https://doi.org/10.1542/peds.2008-2802>.
- [7] Ugburo AO, Fadeyibi IO, Mofikoya BO, Akanmu ON, Temiye EO, Kanu OO, et al. Neonatal burns in Lagos, South-Western Nigeria: Epidemiology and outcome of management. *Burns* 2013;39:483–92. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.07.025>.
- [8] Saaqi M, Ahmad S, Zaib S. Neonatal burn injuries: An agony for the newborn as well as the burn care team. *Ann Burns Fire Disasters* 2013;26:175–81.
- [9] Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns* 2011;37:1087–100. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.06.005>.
- [10] Johnson RM, Richard R. Partial-thickness burns: identification and management. *Adv Skin Wound Care* 2003;16:178–87; quiz 188–9.
- [11] Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes J, Korentager R, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J Burn Care Res* 2013;34:e60-79. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31827039a6>.
- [12] Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: Review and advancements. *Crit Care* 2015;19:1–12.
<https://doi.org/10.1186/s13054-015-0961-2>.
- [13] Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res* 2010;31:849–73.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181f93571>.
- [14] Thiruvoth F, Mohapatra D, Sivakumar D, Chittoria R, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plast Aesthetic Res* 2015;2:250.
<https://doi.org/10.4103/2347-9264.158851>.
- [15] Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obs* 1944;79:352–8.

- [16] Sheridan RL. Burn Care for Children. *Pediatr Rev* 2018;39:273–86.
<https://doi.org/10.1542/pir.2016-0179>.
- [17] Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:254–5.
- [18] Barradas R. Use of hospital statistics to plan preventive strategies for burns in a developing country. *Burns* 1995;21:191–3. [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)80007-B](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)80007-B).
- [19] Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association Practice Guidelines Burn Shock Resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29:257–66.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31815f3876>.
- [20] Mochizuki H, Trocki O, Dominiononi L, Brackett KA, Joffe SN, Alexander JW. Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 1984;200:297–310. <https://doi.org/10.1097/00000658-198409000-00007>.
- [21] Galfo M, De Bellis A, Melini F. Nutritional therapy for burns in children. *J Emerg Crit Care Med* 2018;2:54–54. <https://doi.org/10.21037/jeccm.2018.05.11>.
- [22] Palmieri TL, Greenhalgh DG. Topical Treatment of Pediatric Patients with Burns. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:529–34. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203080-00003>.
- [23] Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. *Lancet* 1994;343:216–20.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90995-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90995-4).
- [24] Cox SG, Rode H, Darani a. N, Fitzpatrick-Swallow VL. Thermal injury within the first 4 months of life. *Burns* 2011;37:827–33. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.02.003>.
- [25] Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless Fetal Wound Healing: A Basic Science Review. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1172–80.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181eae781>.
- [26] Leung A, Balaji S KS. Biology and Function of Fetal and Pediatric Skin 2014:1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2012.10.001.Biology>.
- [27] Ersch J, Stallmach T. Assessing gestational age from histology of fetal skin: an autopsy study of 379 fetuses. *Obstet Gynecol* 1999;94:753–7. <https://doi.org/10.1097/00006250-199911000-00021>.
- [28] Eichenfield LF, Frieden IJ, Zaenglein A, Erin M. Neonatal and Infant Dermatology. Elsevier Health Sciences; 2014.
- [29] Visscher M, Narendran V. Neonatal Infant Skin: Development, Structure and Function. *Newborn Infant Nurs Rev* 2014;14:135–41. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2014.10.004>.
- [30] Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983;102:419–25. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80669-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80669-6).
- [31] Tay SS, Roediger B, Tong PL, Tikoo S, Weninger W. The Skin-Resident Immune Network. *Curr Dermatol Rep* 2014;3:13–22. <https://doi.org/10.1007/s13671-013-0063-9>.
- [32] Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: Physiology, development,

- and care. *Clin Dermatol* 2015;33:271–80.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.12.003>.
- [33] Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol* 2002;19:256–62.
 - [34] Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Pickens WL, Hoath SB. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000;17:45–51.
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01711.x>.
 - [35] Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, LaRuffa AA, Meinzen-Derr J, Allen K, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol* 2005;25:440–6.
<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211305>.
 - [36] Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum Corneum Maturation: A Review of Neonatal Skin Function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:57–66. <https://doi.org/10.1159/000076015>.
 - [37] Harpin VA, Rutter N. Sweating in preterm babies. *J Pediatr* 1982;100:614–9.
 - [38] Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296–302.
<https://doi.org/10.1159/000094670>.
 - [39] Clausen M-L, Agner T. Antimicrobial Peptides, Infections and the Skin Barrier. *Curr Probl Dermatol* 2016;49:38–46. <https://doi.org/10.1159/000441543>.
 - [40] Walker VP, Akinbi HT, Meinzen-Derr J, Narendran V, Visscher M, Hoath SB. Host Defense Proteins on the Surface of Neonatal Skin: Implications for Innate Immunity. *J Pediatr* 2008;152:777–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.11.030>.
 - [41] Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care* 2015;4:587–95. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0642>.
 - [42] Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol* 2000;5:281–7.
<https://doi.org/10.1053/siny.2000.0014>.
 - [43] Dissanaik S, Wishnew J, Rahimi M, Zhang Y, Hester C, Griswold J. Burns as child abuse: Risk factors and legal issues in West Texas and Eastern New Mexico. *J Burn Care Res* 2010;31:176–83. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181c89d72>.
 - [44] Sardesai SR, Kornacka MK, Walas W, Ramanathan R. Iatrogenic skin injury in the neonatal intensive care unit. *J Matern Neonatal Med* 2011;24:197–203.
<https://doi.org/10.3109/14767051003728245>.
 - [45] Vanzi V, Pitaro R. Skin Injuries and Chlorhexidine Gluconate-Based Antisepsis in Early Premature Infants. *J Perinat Neonatal Nurs* 2018;00:1–10.
<https://doi.org/10.1097/jpn.0000000000000334>.
 - [46] UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Chlorhexidine solutions: Reminder of the risk of chemical burns in premature infants. 2014.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/chlorhexidine-solutions-reminder-of-the-risk-of->

chemical-burns-in-premature-infants.

- [47] Wilkins CE, Emmerson AJB. Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:274–6. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.028241>.
- [48] Leavitt T, Hu MS, Marshall CD, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell Tissue Res* 2016;365:483–93. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2424-8>.
- [49] Lorenz HP, Adzick NS. Scarless skin wound repair in the fetus. *West J Med* 1993;159:350–5.
- [50] Rowlatt U. Intrauterine wound healing in a 20 week human fetus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1979;381:353–61. <https://doi.org/10.1007/BF00432477>.
- [51] Fraser JF, Cuttle L, Kempf M, Phillips GE, O'Rourke PK, Choo K, et al. Deep dermal burn injury results in scarless wound healing in the ovine fetus. *Wound Repair Regen* 2005;13:189–97. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130210.x>.
- [52] Lo DD, Zimmermann AS, Nauta A, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal skin wound healing update. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev* 2012;96:237–47. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21018>.
- [53] Cowin AJ, Brosnan MP, Holmes TM, Ferguson MWJ. Endogenous inflammatory response to dermal wound healing in the fetal and adult mouse. *Dev Dyn* 1998;212:385–93. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199807\)212:3<385::AID-AJA6>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199807)212:3<385::AID-AJA6>3.0.CO;2-D).
- [54] Ferguson MWJ, O'Kane S. Scar-free healing: From embryonic mechanism to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2004;359:839–50. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1475>.
- [55] Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, et al. Studies in fetal wound healing VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990;25:63–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(05\)80165-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(05)80165-4).
- [56] Wilgus TA. Regenerative healing in fetal skin: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2007;53:16–31; quiz 32–3.
- [57] Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. vol. 802. *Adv Exp Med Biol*; 2014. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1>.
- [58] Cass DL, Meuli M, Adzick NS. Scar wars: Implications of fetal wound healing for the pediatric burn patient. *Pediatr Surg Int* 1997;12:484–9. <https://doi.org/10.1007/BF01258707>.
- [59] Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burns Trauma* 2012;2:18–28.
- [60] Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 2000;12:671–6.

- <https://doi.org/10.1006/cyto.1999.0598>.
- [61] Liechty KW, Crombleholme TM, Cass DL, Martin B, Adzick NS. Diminished interleukin-8 (IL-8) production in the fetal wound healing response. *J Surg Res* 1998;77:80–4. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5345>.
 - [62] Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol* 1991;147:207–15. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(05\)80018-1](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(05)80018-1).
 - [63] Dang CM, Beanes SR, Soo C, Ting K, Benhaim P, Hedrick MH, et al. Decreased Expression of Fibroblast and Keratinocyte Growth Factor Isoforms and Receptors during Scarless Repair. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1969–79. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000054837.47432.E7>.
 - [64] Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Identification of differentially regulated genes in fetal wounds during regenerative repair. *Wound Repair Regen* 2008;16:450–9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00383.x>.
 - [65] Stelnicki EJ, Arbeit J, Cass DL, Saner C, Harrison M, Largman C. Modulation of the human homeobox genes PRX-2 and HOXB13 in scarless fetal wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111:57–63. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00238.x>.
 - [66] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008;453:314–21. <https://doi.org/10.1038/nature07039>.
 - [67] 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. <https://doi.org/10.1186/cc9300>.
 - [68] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>.
 - [69] Franck LS, Hummel D, Connell K, Quinn D, Montgomery J. The safety and efficacy of peripheral intravenous catheters in ill neonates. *Neonatal Netw* 2001;20:33–8. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.20.5.33>.
 - [70] Abboud L, Ghanimeh G. Thermal burn in a 30-minute-old newborn: report on the youngest patient with iatrogenic burn injury. *Ann Burns Fire Disasters* 2017;30:62–4.
 - [71] Hammig BJ, Ogletree RJ. Burn injuries among infants and toddlers in the United States, 1997-2002. *Am J Heal Behav* 2006. <https://doi.org/10.5555/ajhb.2006.30.3.259>.
 - [72] Algeria hospital fire kills eight infants. *BBC News* 2019. <https://www.bbc.co.uk/news/world-africa-49809987>.
 - [73] ‘A Fire Happened in the Newborn Unit and Your Baby Died.’ *New York Times* 2016. <https://www.nytimes.com/2016/08/11/world/middleeast/baghdad-hospital-fire.html>.
 - [74] Five babies die in fire at India hospital. *CNN* 2009.

- <https://edition.cnn.com/2009/WORLD/asiapcf/01/31/india.fire/index.html>.
- [75] Möhrenschrager M, Weigl LB, Haug S, Schnopp C, Cremer H, Ring J, et al. Iatrogenic burns by warming bottles in the neonatal period: report of two cases and review of the literature. *J Burn Care Rehabil* 2018;24:52–5.
<https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000045660.50162.FE>.
 - [76] Hassan Z, Shah M. Scald injury from the Guthrie test: Should the heel be warmed? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:533–5. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.072678>.
 - [77] Koh THHG, Coleman R. Oropharyngeal Burn in a Newborn Baby: New Complication of Light-bulb Laryngoscopes. *Anesthesiology* 2000;92:277. <https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00045>.
 - [78] Burlinson CEG, Wood FM, Rea SM. Patterns of burn injury in the preambulatory infant. *Burns* 2009;35:118–22. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.02.005>.
 - [79] De Franco S, Osello R, Ferrero F, Bona G. A serious skin burn in premature infant: a case report. *Panminerva Med* 2006;48:257.
 - [80] Dixon JJ, Burd DAR, Roberts DG V. Severe burns resulting from an exploding teat on a bottle of infant formula milk heated in a microwave oven. *Burns* 1997;23:268–9.
[https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(96\)00127-1](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(96)00127-1).
 - [81] Patel NK, Durrant CAT, Jawad M. Accidents happen: an unusual case of neonatal burn. *Gd Rounds* 2012;12:14–6. <https://doi.org/10.1102/1470-5206.2012.0004>.
 - [82] Neri I, Ravaioli GM, Faldella G, Capretti MG, Arcuri S, Patrizi A. Chlorhexidine-Induced Chemical Burns in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2017;191:262-265.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.002>.
 - [83] Kutsch J, Ottinger D. Neonatal skin and chlorhexidine: A burning experience. *Neonatal Netw* 2014;33:19–23. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.33.1.19>.
 - [84] Lashkari HP, Chow P, Godambe S. Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F64.
<https://doi.org/10.1136/adc.2011.215145>.
 - [85] Priyadarshi A, Marceau J. Aqueous 0.5% Chlorhexidine Induced Chemical Spillage Burns: Use of a Novel Flexible Silicone Dressing Gel. *Pediatr Neonatal Nurs Open Access (ISSN 2470-0983)* 2015;1:1.2. <https://doi.org/10.16966/2470-0983.107>.
 - [86] Brzenski A, Greenberg M. Skin Breakdown Due To A Chlorhexidine-Impregnated Disc In A Premature Infant With Systemic Candidiasis. *Internet J Pediatr Neonatol* 2014;16:4–7.
 - [87] Bringué Espuny X, Soria X, Solé E, Garcia J, Marco JJ, Ortega J, et al. Chlorhexidine-methanol burns in two extreme preterm newborns. *Pediatr Dermatol* 2010;27:676–8.
 - [88] Al-Ahdab M, Al-Omawi M. Deep partial scald burn in a neonate: A case report of the first documented domestic neonatal burn. *J Burn Care Res* 2011;32:2–7.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e318203354f>.

- [89] Golubovic Z, Parabucki D, Janjic G, Zamaklar C, Najdanovic Z, Rakic I. The complications of burns in the newborn period. *Ann Burns Fire Disasters* 2000;XX.
- [90] Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD011821.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011821.pub2>.
- [91] Fuller FW. The Side Effects of Silver Sulfadiazine. *J Burn Care Res* 2009;30:464–70.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181a28c9b>.
- [92] Sun BW, Zhou XQ, Xia CL, Chen YL. Management of Severe Burn Injuries in Neonates. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:219–23.
<https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000124744.67627.3D>.
- [93] Allotey G. Dilemmas of neonatal burn management: A case report. *Burn Open* 2019;3:62–7. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2019.01.003>.
- [94] Rustogi R, Mill J, Fraser JF, Kimble RM. The use of Acticoat TM in neonatal burns. *Burns* 2005;31:878–82. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.04.030>.
- [95] Nherera LM, Trueman P, Roberts CD, Berg L. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes associated with nanocrystalline silver use compared to alternative silver delivery systems in the management of superficial and deep partial thickness burns. *Burns* 2017;43:939–48. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.01.004>.
- [96] Rimdeika R, Bagdonas R. Major full thickness skin burn injuries in premature neonate twins. *Burns* 2005;31:76–84. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.04.009>.
- [97] Kesting MR, Wolff KD, Hohlweg-Majert B, Steinstraesser L. The role of allogenic amniotic membrane in burn treatment. *J Burn Care Res* 2008;29:907–16.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31818b9e40>.
- [98] Barrow RE, Spies M, Barrow LN, Herndon DN. Influence of demographics and inhalation injury on burn mortality in children. *Burns* 2004;30:72–7.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2003.07.003>.

Lista cu articole științifice publicate

Muntean A, Stoica I, Enescu DM. Particularitățile pielii nou-născutului - considerații fiziologice și implicații clinice / Particularities of neonatal skin - physiology and clinical implications. Romanian Medical Journal. 2019 Vol. LXVI, No.3:212-215. https://view.publitas.com/amph/rmj_2019_3_art-05/page/1

Muntean A, Stoica I, Enescu DM. Procesul de vindecare fără cicatrizare - review de literatură / Scarless wound healing - a literature review. Romanian Journal of Pediatrics. 2019 Vol. LXVIII, No.3:160-165. https://view.publitas.com/amph/rjp_2019_3_ro_art-02/page/1; https://view.publitas.com/amph/rjp_2019_3_en_art-02/page/1