

Pró-calcitonina em pacientes com infecção por influenza A (H1N1) e insuficiência respiratória aguda

Procalcitonin in patients with influenza A (H1N1) infection and acute respiratory failure

Péricles Almeida Delfino Duarte¹, Carla Sakuma de Oliveira Brecht², Gerson Luís Brecht Jr², Amaury César Jorge², Alisson Venazzi², Leônidas Gustavo Tondo², Luciana Schmidt Cardon de Oliveira², Marcela Maria Jorge², Roberta Marchiori², Thiago Simões Giancursi², Marcelo Coradin², Anderson Gustavo Alexandrino²

RESUMO

Objetivo: Verificar os níveis de pró-calcitonina sérica em pacientes com insuficiência respiratória aguda secundária à influenza A (H1N1) admitidos à Unidade de Terapia Intensiva, e comparar esses resultados com valores encontrados em pacientes com sepse e trauma admitidos na mesma unidade. **Métodos:** Análise de prontuários de pacientes infectados com influenza A (H1N1) e insuficiência respiratória aguda admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Geral em um período de 60 dias. Os valores de pró-calcitonina sérica e os dados clínicos e laboratoriais foram comparados com todos os pacientes admitidos com sepse ou trauma no ano anterior. **Resultados:** Entre os pacientes com influenza A (H1N1) (n = 16), a mediana de pró-calcitonina sérica na admissão foi 0,11 ng/mL, menor do que o grupo de sepse (p < 0,01) e levemente menor do que os com trauma. Embora os valores médios tenham sido baixos, o nível sérico de pró-calcitonina foi um poderoso preditor de mortalidade hospitalar em pacientes com influenza A (H1N1). **Conclusão:** Pacientes com influenza A (H1N1) com insuficiência respiratória aguda grave tiveram baixos níveis de pró-calcitonina à admissão, embora seu nível sérico seja preditor de mortalidade hospitalar. A cinética desse biomarcador poderia ser uma ferramenta útil para o manejo desses pacientes.

Descritores: Pneumonia viral; Sepse; Unidades de terapia intensiva; Biomarcadores farmacológicos; Calcitonina; Infecção

ABSTRACT

Objective: To verify serum procalcitonin levels of patients with acute respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) upon their admission to the Intensive Care Unit and to compare these results to values found in patients with sepsis and trauma admitted to the same unit. **Methods:** Analysis of records of patients infected with influenza A (H1N1) and respiratory failure admitted to the General Intensive Care Unit during in a period of 60 days. The values of serum procalcitonin and clinical and laboratory data were compared to those of all patients admitted with

sepsis or trauma in the previous year. **Results:** Among patients with influenza A (H1N1) (n = 16), the median serum procalcitonin level upon admission was 0.11 ng/mL, lower than in the sepsis group (p < 0.001) and slightly lower than in trauma patients. Although the mean values were low, serum procalcitonin was a strong predictor of hospital mortality in patients with influenza A (H1N1). **Conclusion:** Patients with influenza A (H1N1) with severe acute respiratory failure presented with low serum procalcitonin values upon admission, although their serum levels are predictors of hospital mortality. The kinetics study of this biomarker may be a useful tool in the management of this group of patients.

Keywords: Pneumonia, viral; Sepsis; Intensive care units; Biomarkers, pharmacological; Calcitonin; Infection

INTRODUÇÃO

Um grande desafio na prática clínica de medicina intensiva e de emergência são a detecção precoce e o prognóstico de infecções respiratórias graves adquiridas na comunidade, além da diferenciação entre infecções virais e bacterianas, com consequente impacto sobre o uso inadequado de antibióticos, resistência bacteriana, mortalidade e custos⁽¹⁾. A recente pandemia pelo vírus da influenza A (H1N1)⁽²⁾ reforçou a importância de biomarcadores que possam auxiliar o clínico no diagnóstico e no tratamento de pacientes com infecções graves de pneumonia adquirida na comunidade e insuficiência respiratória aguda. O uso de pró-calcitonina (PCT) foi estudado e mostrou-se útil no diagnóstico diferencial⁽³⁾, prognóstico⁽⁴⁾, e tratamento antimicrobiano⁽⁵⁾ de infecções adquiridas tanto na comunidade como em hospitais, o que prova ser um marcador de exclusão de infecções virais, particularmente em pacientes com graves infecções adquiridas em comunidade⁽⁶⁻⁷⁾.

Trabalho realizado no Hospital Universitário do Oeste do Paraná – HUOP, Cascavel (PR), Brasil.

¹ Departamento de Emergências e Medicina Intensiva, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel (PR), Brasil.

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel (PR), Brasil.

Conflitos de interesse: não há.

Autor correspondente: Péricles Almeida Delfino Duarte – Rua Castro Alves, 2.283, apto. 72 – Centro – CEP 85810-100 – Cascavel (PR), Brasil – Tel.: 45 3219-6400 – e-mail: padduarte@unioeste.br

Data de submissão: 8/9/2010 – Data de aceite: 31/1/2011

OBJETIVO

Analisar o perfil sérico de PCT na admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de pacientes com graves infecções agudas por influenza A (H1N1), comparando-o ao de pacientes com sepse e trauma.

MÉTODOS

Um estudo retrospectivo tipo coorte, no qual foram analisados 16 pacientes admitidos em uma unidade especial, instalada em Julho de 2009, no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), em Cascavel (PR), com insuficiência respiratória secundária à infecção por influenza A (H1N1), entre 1º de Julho e 31 de Agosto de 2009. Todos foram incluídos no estudo. Fichas médicas, dados clínicos e epidemiológicos, e exames laboratoriais na admissão à UTI foram analisados, assim como os parâmetros de oxigenação e ventilação mecânica e desfechos da UTI. Os dados do estudo foram comparados aos do banco de dados da UTI, pela análise de todos os pacientes admitidos por trauma ou sepse durante o ano anterior ao deste estudo. O teste diagnóstico para influenza A (H1N1) foi realizado com o método *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR), usando secreção aspirada da nasofaringe ou traqueia em *Kit Superscript III Platinum One-Step Quantitative RT-PCR System*® (Invitrogen, Carlsbad, EUA). O diagnóstico de influenza A (H1N1) foi definido como presença de sintomas clínicos mais um teste RT-PCR positivo. O teste diagnóstico para PCT usou o método de imunoensaio quantitativo (Brahms MiniVidas, Roche/BioMérieux). Sepse foi definida segundo os critérios da Conferência de Consenso da ACCP/ SCCM⁽⁶⁾. Obesidade foi definida como índice de massa corporal (IMC) > 30. Comorbidades anteriores foram definidas segundo o diagnóstico clínico, por meio de prontuários médicos. Preparamos estatísticas descritivas com cálculos de porcentagem, média, mediana e desvio padrão. A comparação entre as porcentagens foi feita usando o teste do χ^2 . As variáveis quantitativas foram comparadas pelas médias usando o teste *t* de Student para amostras independentes, e o teste de Mann-Whitney para a mediana. Qualquer valor *p* menor de 0,05 foi reconhecido como significativo. Todas as análises estatísticas foram feitas usando o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

RESULTADOS

Os dados epidemiológicos e clínicos dos 16 pacientes são apresentados na tabela 1. Em geral, os pacientes eram jovens, predominantemente do sexo feminino, com poucas comorbidades – exceto a obesidade.

O comprometimento respiratório foi significativo; um terço dos pacientes apresentou transtorno grave de

Tabela 1. Perfil clínico e epidemiológico e dados laboratoriais à admissão de pacientes com influenza A(H1N1) (n=16)

Variável	Estatística descritiva
Gênero masculino, n (%)	03 (18,7%)
Idade	34,4 ± 14,82
Intervalo entre início dos sintomas e admissão na UTI, dias	5,6 ± 4,73
APACHE II nas primeiras 24 horas	9,2 ± 6,29
Obesidade (IMC ≥30), n (%)	04 (25,0%)
Doenças crônicas*, n (%)	02 (12,5%)
DPOC, n (%)	01 (6,2%)
AIDS, n (%)	01 (6,2%)
Câncer ou imunossupressão	0
Gravidez, n (%)	04 (25,0%)
1º trimestre	01 (6,2%)
2º trimestre	01 (6,2%)
3º trimestre	02 (12,5%)
Leucócitos, células/mm ³	8,452,5 ± 3,023,71
Hematócrito, %	36,3 ± 3,68
Plaquetas, células/mm ³	196,000 ± 83,700,0
Plaquetas <100.000 células/mm ³ , n (%)	02 (12,5%)
Lactato, mOsm/l	2,39 ± 1,86
Creatinina, mg/dl	1,02 ± 0,38
Creatinina > 1,5 mg/dl, n (%)	01 (6,2%)
Bilirrubina total > 2,0 mg/dl, n (%)	0
LDH, U/l/ml	875,8 ± 772,7
CPK, U/l/ml	416,7 ± 300,0
Uso de vasopressor nas primeiras 4 horas, n (%)	06 (37,5%)
Menor PaO ₂ /FiO ₂ , nas primeiras 4 horas 24 h	137,9 ± 101,5
PaO ₂ /FiO ₂ < 100, n (%)	05 (31,2%)
PaCO ₂ , mm Hg	43,3 ± 10,1
Necessidade de VMI, n (%)	08 (50,0%)
Duração da VMI, dias	8,6 ± 7,93
Decúbito ventral, n (%)	03 (37,5%)
Maior PEEP nas primeiras 4 horas 12 h, cm H ₂ O	17,1 ± 5,33
Uso de VMNI por > 2 h, n (%)	02 (12,5%)
Uso de oseltamivir, n (%)	16 (100,0%)
PCT, ng/ml	1,79 ± 3,27
PCT ≤ 0,05, ng/mL, n (%)	07 (43,7%)

Todas variáveis são descritas como média ± DP (desvio padrão), a não ser quando indicado. * Exceto obesidade. Vasopressor: norepinefrina (qualquer dose) ou dopamina (> 5 µg/kg/min). APACHE: avaliação de fisiologia aguda e doença crônica; IMC: índice de massa corpórea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; LDH: lactato desidrogenase; CPK: creatina fosfoquinase; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; VMI: ventilação mecânica invasiva; PEEP: pressão positiva expiratória final; VMNI: ventilação mecânica não invasiva. PCT: procalcitonina.

troca de oxigênio (PaO₂/FiO₂ < 100), com uso frequente da posição em pronação. Por outro lado, os sistemas renal e circulatório não apresentavam comprometimento tão intenso, pelo menos durante a fase inicial.

A mortalidade foi alta (Tabela 2); os preditores de mortalidade (Tabela 3) foram relacionados principalmente à gravidade clínica (como APACHE II) ou ao comprometimento respiratório (por exemplo, PaO₂/FiO₂). Todos os pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva.

Tabela 2. Desfecho clínico (n=16)

Desfecho	Estatística descritiva
Tempo de internação, média ± DP	7,31 ± 4,43
Mortalidade hospitalar, n (%)	07 (43,7%)

DP: desvio padrão

Os valores de LDH e CPK no soro foram muito elevados, e houve grande incidência de obesidade.

Os níveis de PCT no soro na admissão se mostraram fortemente preditivos de mortalidade hospitalar em pacientes com H1N1 (Tabela 3); entretanto, esses valores

Tabela 3. Preditores de mortalidade hospitalar (n=16)

Preditores de mortalidade hospitalar	Resultado	Vivo	Óbito	Valor p
APACHE II	9,2 ± 6,29	6,22 ± 4,55	13,13 ± 6,31	0,02*
LDH, UI/ml	875,80 ±	458,57±	1362,6 ±	0,03*
	772,70	306,13	890,19	
Uso de vasopressor, nas primeiras 4 h, n (%)	06 (37,5%)	0 (0,0%)	06 (85,6%)	<0,01*
Menor PaO ₂ /FiO ₂ , nas primeiras 24 h	137,97 ± 101,50	206,67 ± 112,29	79,09 ± 36,50	0,02*
PaCO ₂ , mmHg	43,31 ± 10,09	36,33 ± 5,16	49,29 ± 9,55	0,01*
Necessidade de VMI, n (%)	08 (50,0%)	01 (11,1%)	07 (100,0%)	<0,01*
Maior PEEP nas primeiras 12 h, cmH ₂ O	15,0 ± 6,50	8,0 ± 2,83	16,8 ± 5,97	0,085*
PCT, ng/ml	0,11	0,02	2,89	0,02*
PCT ≤ 0,05 ng/ml, n (%)	07 (43,7%)	07 (77,8%)	0 (0,00%)	<0,01*

Todas variáveis são descritas como média ± DP (desvio padrão), a não ser quando indicado. Vasopressor: norepinefrina (qualquer dose) ou dopamina (> 5 µg/kg/min). APACHE: avaliação de fisiologia aguda e doença crônica; LDH: lactato desidrogenase; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; VMI: ventilação mecânica invasiva; PEEP: pressão positiva expiratória final; PCT: procalcitonina.

Tabela 4. Comparação entre o grupo influenza A (H1N1) e pacientes com outros diagnósticos

N	Influenza A (H1N1) 16	Pacientes sem influenza A(H1N1)			
		Sepse 25	Valor p	Trauma 33	Valor p
APACHE II	9,2 ± 6,29	19,52 ± 8,29	<0,01*	22,06 ± 6,68	<0,01*
Gênero masculino, n (%)	03 (18,7%)	15 (60,0%)	0,01*	23 (69,7%)	<0,01*
Idade, anos	34,4 ± 14,82	46,16 ± 18,81	0,04*	38,30 ± 18,59	0,47
Tempo de internação (dias)	6,81 ± 7,35	6,20 ± 5,92	0,77	9,84 ± 6,53	0,15
Mortalidade hospitalar, n (%)	07 (43,7%)	08 (32,0%)	0,45	07 (21,1%)	0,10
PCT, admissão, ng/ml	0,11	6,70	<0,01*	1,01	0,10
PCT ≤ 0,05 ng/ml, n (%)	07 (43,7%)	02 (8,0%)	0,02*	09 (27,3%)	0,33

Todas variáveis são descritas como média ± DP (desvio padrão), a não ser quando indicado. * Significante com nível de 5%. PCT: procalcitonina.

foram menores do que para os pacientes sem H1N1 (com sepse ou trauma), conforme a tabela 4.

DISCUSSÃO

O uso de biomarcadores deu suporte ao manejo de pacientes com sepse e insuficiência respiratória, incluindo a decisão de usar antibióticos⁽⁹⁻¹¹⁾. Neste estudo, os níveis de PCT no soro, no momento da admissão na UTI, foram sensivelmente diferentes entre os grupos com infecção por influenza A (H1N1) e os pacientes com suspeita de sepse bacteriana. A diferença nos pacientes com trauma foi menos intensa e não se obteve diferença estatística. Billeter et al.⁽³⁾ estudaram 1.032 pacientes com trauma moderado a severo, e o valor de PCT no soro nos primeiros dias dos pacientes sem infecção foi de 0,81 ng/mL, mostrando valores mais elevados em pacientes com sepse e infecção. Resultados semelhantes foram obtidos por outros pesquisadores⁽¹²⁾. Castelli et al.⁽¹³⁾ também verificaram que os valores de PCT se correlacionavam com a gravidade e o desfecho do trauma. Ademais, em pacientes com sepse, particularmente bacteriana, o valor inicial de PCT mostrou ser bem maior. Os valores médios variaram de 4,3 (sepse não severa) a 21,3 ng/mL (choque séptico)^(5,14,15).

No presente estudo, os valores medianos de PCT em pacientes com sepse e trauma foram semelhantes aos encontrados por Castelli et al.⁽¹³⁾ e Billeter et al.⁽³⁾, respectivamente. Embora os valores iniciais de PCT em pacientes com sepse sejam, em geral, maiores em pacientes mais graves, a correlação com a mortalidade não é tão clara^(5,14). Entretanto, aparentemente sua eficiência como marcador de desfecho adverso é maior em pacientes com pneumonia^(4,16).

A despeito de níveis médios baixos, o valor inicial de PCT no soro mostrou boa eficácia como preditor de mortalidade entre pacientes com influenza A (H1N1). Embora esse biomarcador seja considerado praticamente específico para infecções bacterianas graves, ele está, de algum modo, elevado em outras situações agudas (trauma, cardíaca e infecções fúngicas, por exemplo). Nessas situações, os valores iniciais de PCT são prognósticos da gravidade e do desfecho^(12,17-19). Assim, não é de se surpreender que os níveis iniciais de PCT no soro de pacientes com grave infecção por influenza A (H1N1) foram preditivos de mortalidade, embora tenham sido bem mais baixos que em pacientes com sepse e até do que naqueles com trauma. A maioria dos pacientes com PCT ≥ 0,1 µg/L morreu no hospital, enquanto

nenhum dos pacientes com PCT $<0,1 \mu\text{g/L}$ evoluiu para óbito.

Este estudo possui várias limitações. O número de pacientes analisados é pequeno e pode dificultar a interpretação dos dados coletados. Apenas o valor inicial (na admissão na UTI) de PCT no soro foi analisado. A dinâmica de PCT em pacientes com sepse⁽⁵⁾, sob cuidados pós-operatórios⁽¹⁵⁾, com pneumonia associada à ventilação mecânica⁽⁴⁾, e com trauma^(3,13), provou ser mais útil do que o valor inicial. A heterogeneidade entre os pacientes sem H1N1 dificulta as comparações entre os grupos. Deve ser enfatizado que o grupo de “sepse” incluiu pacientes com suspeita de sepse bacteriana, embora não necessariamente tenha havido identificação microbiológica. Os pacientes incluídos no grupo com influenza A (H1N1) estavam gravemente enfermos, em especial aqueles com grave insuficiência respiratória^(2,9). A análise de pacientes com casos mais brandos (sem insuficiência respiratória grave) poderia enfatizar ainda mais a importância desse biomarcador na conduta desses pacientes na sala de emergência.

CONCLUSÕES

Em um estudo de observação, notou-se que os níveis séricos iniciais de PCT em pacientes com grave infecção respiratória por influenza A (H1N1) são fortes preditores de um desfecho desfavorável e de mortalidade, embora sejam significativamente mais baixos do que aqueles de pacientes com sepse ou trauma. O estudo da cinética de PCT poderá definir melhor sua utilidade na conduta de pacientes com grave infecção respiratória por influenza A (H1N1).

REFERÊNCIAS

1. Brown SM, Dean NC. Defining and predicting severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(2):158-64.
2. Duarte PAD, Venazzi A, Youssef NCM, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, et al. Outcome of influenza A (H1N1) patients admitted to intensive care units in the Paraná state, Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(3):231-6.
3. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg.* 2009;33(3):558-66.
4. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JMG, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10(5):R125.
5. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13(2):R38.
6. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A, Ramakers M, Fradin S, Terzi N, et al. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:145.
7. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:481-7.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
9. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanas M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto del Portillo I, Galván B, León-Gil C; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) virus in Spain. *Crit Care.* 2009;13(5):R148.
10. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(1):96-04.
11. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care.* 2007;11(3):R60.
12. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma.* 2009;66(1):243-9.
13. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1845-9.
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.
15. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R83.
16. Haeuptle J, Zaborisky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, et al. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(1):55-60.
17. Prat C, Ricart P, Ruyra X, Domínguez J, Morillas J, Blanco S, et al. Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2008;23(6):627-32.
18. Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, Wippermann J, Rahmanian P, Franke UF, et al. Kinetic of procalcitonin in the early postoperative course following heart transplantation. *J Card Surg.* 2008;23(5):468-73.
19. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock.* 2009;31(6):586-91.