

Louise Piva Penteadó¹, Cecília Susin Osório¹,
Antônio Balbinotto², Paulo de Tarso Roth Dalcin^{3,4}

Influenza A não H1N1 associada à insuficiência respiratória e à insuficiência renal aguda em paciente com fibrose cística previamente vacinado

Influenza A non-H1N1 associated with acute respiratory failure and acute renal failure in a previously vaccinated cystic fibrosis patient

RESUMO

No período sazonal compreendido entre 2014 e 2015, a maior parte das infecções por influenza decorreu do vírus influenza A H3N2. Mais de dois terços dos vírus influenza A H3N2 circulante eram antigênica e geneticamente diferentes (*drift*) do componente A H3N2 da vacina da influenza sazonal 2014 - 2015 para os hemisférios norte e sul. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de infecção por influenza A sazonal não H1N1 ocorrido em junho de 2015 em um paciente adulto com fibrose cística com doença pulmonar grave, previamente vacinado com a vacina antigripal trivalente. O paciente evoluiu

com insuficiências respiratória e renal (sem rabdomiólise), sendo submetido à ventilação mecânica e à hemodiálise. A evolução clínica foi positiva após 39 dias de permanência hospitalar. Ainda, o paciente permaneceu clinicamente estável após seguimento de 18 meses. Com os avanços recentes na medicina intensiva e no tratamento, a sobrevivência com uma doença pulmonar avançada na fibrose cística apresenta novas questões e problemas potenciais, que ainda estão sendo formulados.

Descritores: Fibrose cística; Vírus da influenza A; Insuficiência respiratória; Insuficiência renal; Relatos de casos

1. Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Financiamento: Cecília Susin Osório foi bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Louise Piva Penteadó foi bolsista de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Submetido em 18 de abril de 2017

Aceito em 31 de agosto de 2017

Autor correspondente:

Paulo de Tarso Roth Dalcin
Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2.400
CEP: 90035-003 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: pdalcin@terra.com.br

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20180019

INTRODUÇÃO

A influenza, ou gripe, é uma doença respiratória aguda e contagiosa, causada pelo vírus da influenza A ou B. Estima-se que 10% da população mundial apresente ao menos um episódio anual de influenza. Pacientes com doença crônica, em especial doença pulmonar crônica, são mais suscetíveis às complicações graves causadas pela gripe.⁽¹⁾

Em dezembro de 2014, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) relatou que a atividade pela influenza no hemisfério norte no período de novembro de 2014 a início de 2015 era causada principalmente pelo vírus da influenza A H3N2. Além disto, foi evidenciado, neste período, que a efetividade da vacina 2014 - 2015 para o hemisfério norte era muito baixa, o que foi atribuído ao fato de o vírus A H3N2 circulante ser geneticamente diferente do vírus A H3N2 componente da vacina, sendo este fato atribuído a um *drift* (variação genética menor) do vírus A H3N2 após a elaboração da vacina.⁽²⁾ Fenômeno semelhante ocorreu com a vacina 2015 para o hemisfério sul, levando à baixa efetividade de proteção vacinal.⁽³⁾

Evidências recentes mostram que, na fibrose cística (FC), os vírus respiratórios desempenham papel importante neste processo fisiopatológico, causando



exacerbações pulmonares e levando à progressão da doença pulmonar, com aumento da adesão bacteriana.⁽⁴⁾ Tem sido demonstrado que, em particular, o vírus da influenza se associa com exacerbações mais graves, levando a hospitalizações prolongadas, predispondo a infecções bacterianas e causando progressão da doença e perda acentuada na função pulmonar.⁽⁵⁾

O presente trabalho teve por objetivo relatar um caso de influenza A sazonal não H1N1, ocorrido em junho de 2015, em paciente com FC, submetido à vacinação antigripal trivalente em abril de 2015, que evoluiu com insuficiência respiratória aguda e insuficiência renal aguda sem rabdomiólise.

RELATO DO CASO

Homem, 39 anos, branco, com diagnóstico de FC desde os 9 anos de idade, homozigoto para a mutação F508del, com insuficiência pancreática exócrina, *diabetes mellitus* relacionado à FC, azoospermia obstrutiva, doença pulmonar crônica, bronquiectasias, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. A espirometria prévia, com limitação grave do fluxo aéreo e redução da capacidade vital forçada, é apresentada na tabela 1.

Tabela 1 - Espirometria e saturação periférica de oxigênio antes, imediatamente após e um ano depois do evento

	Agosto 2014	Agosto 2015	Agosto 2016
CV (L)	2,24	1,52	1,86
CV (% previsto)	54	37	45
CVF (L)	1,98	1,52	1,86
CVF (% previsto)	47	37	44
VEF ₁ (L)	1,17	0,75	1,01
VEF ₁ (% previsto)	33	21	28
VEF ₁ /CVF (%)	61	55	55
SpO ₂ em ar ambiente	96	87	95

CV - capacidade vital; CVF - capacidade vital forçada; VEF₁ - volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂ - saturação periférica de oxigênio. Resultados pós-broncodilatador.

Em junho de 2015, foi admitido na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com febre contínua por 2 dias (> 38,5°C), tosse intensa, aumento do volume e da purulência da expectoração, prostração, cefaleia e dispnéia progressiva. Negava mialgia. Relatava que a esposa, filho e mais dois familiares apresentaram sintomas respiratórios, febre alta e mialgias na última semana. Fazia regularmente a vacina antigripal, tendo feito a vacina trivalente em abril de 2015.

Ao exame físico da admissão, apresentava pressão arterial de 70/45mmHg, frequência cardíaca de 105bpm, frequência respiratória de 30mrpm, estava cianótico, com uso da musculatura acessória da respiração e tempo expiratório prolongado, e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) de 57% em ar ambiente. Ausculta cardíaca evidenciava ritmo regular com dois tempos; ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente em ambos os campos pulmonares, com estertores finos e grosseiros difusos; abdome sem alterações; extremidades bem perfundidas.

Exames laboratoriais iniciais evidenciaram hematócrito de 34%, hemoglobina de 10,2g/dL, 22.660 leucócitos/mm³, 2% de bastonados, 86% de segmentados, 6% monócitos, 5% monócitos, 1% metamielócito, ureia de 95mg/dL, creatinina de 2,37mg/dL (prévio era 0,79mg/dL), potássio de 6,6mEq/L, lactato de 3,2mmol/L, proteína C-reativa de 145mg/dL e creatinofosfoquinase de 189U/L (normal até 190U/L). Exame comum de urina, com urina amarelo citrino, 26 leucócitos/μL, 13 hemácias/μL, hemoglobina negativa. Gasometria arterial com oxigênio 5L/minuto por cateter nasal externo mostrava pH de 7,21, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 56,1mmHg, bicarbonato de 24,4mEq/L, pressão parcial de oxigênio (PaO₂) de 68,4mmHg e saturação de oxigênio de 97%. A radiografia do tórax é apresentada na figura 1.



Figura 1 - Radiografia do tórax da admissão hospitalar, evidenciando áreas de fibroatelectasias antigas nos ápices pulmonares, relacionadas à fibrose cística. Áreas de consolidação alveolar extensas na metade inferior do pulmão esquerdo e bronquiectasias contendo grande quantidade de líquido em seu interior no lobo superior direito. Obstrução do seio costofrênico lateral à direita, por espessamento e/ou derrame pleural.

Recebeu reposição volêmica com soro fisiológico, corrigindo a pressão arterial sistêmica. Foi iniciada cobertura antibiótica com piperacilina/tazobactam e tobramicina intravenosa, com base no teste de sensibilidade do último exame bacteriológico do escarro. Ainda dentro das primeiras 24 horas de admissão, foi iniciada ventilação não invasiva (VNI) e cobertura antiviral com oseltamivir. Após 48 horas de internação, evoluiu com falência respiratória, sendo transferido para a unidade de tratamento intensivo (UTI), necessitando intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Inicialmente, o paciente foi ventilado com pressão controlada, fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 0,40, pressão positiva expiratória final (PEEP) de 8cmH₂O, pressão sobre PEEP de 14cmH₂O, frequência respiratória de 18/minuto, volume de ar corrente de 340mL, com PaO₂/FiO₂ de 198mmHg, preenchendo critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo.⁽⁶⁾

Também houve agravamento da função renal com aumento da creatinina para 5,87mg/dL e oligoanúria. Iniciou tratamento dialítico com hemodiálise contínua. O esquema antibiótico foi modificado para ciprofloxacino e vancomicina, mantendo a piperacilina/tazobactam.

No quinto dia de internação, foi liberado resultado de pesquisa viral por reação em cadeia da polimerase em amostra de secreção da nasofaringe, coletada por ocasião da admissão. O teste foi positivo para o vírus influenza A não H1N1 (a pesquisa de um gene universal das linhagens de influenza A foi positiva, porém a linhagem suína pela amplificação dos genes da hemaglutinina H1 e da nucleoproteína do vírus foram negativas). O uso de oseltamivir foi mantido por 5 dias.

Houve evolução favorável e, 7 dias após a admissão hospitalar, o paciente pode ser extubado e colocado novamente em VNI. Permaneceu, então, em diálise intermitente, recebendo alta da UTI. Na enfermaria, 1 semana após alta da UTI, teve piora súbita e retornou à UTI, mas foi manejado com VNI e com permanência de 2 dias. Angiotomografia do tórax excluiu a possibilidade de embolia pulmonar. O esquema antibiótico foi modificado para meropenem e polimixina B (nova cultura de escarro evidenciou *P. aeruginosa* multirresistente). Teve melhora clínica progressiva do quadro respiratório e resolução da insuficiência renal aguda. A alta hospitalar se deu 39 dias após sua admissão.

Na alta, recebeu tratamento padrão para FC, oxigenoterapia domiciliar contínua e foi encaminhado para programa de reabilitação pulmonar. Desde o evento, não necessitou nova internação hospitalar. A última espirometria é apresentada na tabela 1. Em dezembro de 2016 (18 meses após o evento), o paciente encontrava-se em reabilitação

pulmonar, oxigenoterapia para exercício e durante a noite, tendo sido referenciado para transplante pulmonar (mas ainda não ativo na lista, devido à estabilidade clínica).

DISCUSSÃO

Com os recentes avanços no tratamento da FC e da medicina intensiva, os pacientes com doença pulmonar avançada estão vivendo por mais tempo.⁽⁷⁾ O relato de caso atual mostra a evolução de um paciente adulto com doença pulmonar prévia grave, porém estável, com insuficiência respiratória aguda, sepse e insuficiência renal aguda, desencadeadas por influenza, com bom desfecho clínico após suporte intensivo e documentação de estabilidade clínica após 18 meses de evolução.

Os dados epidemiológicos sobre a influenza 2014 - 2015 mostram que a vacina foi efetiva em 19% em prevenir visitas médicas por influenza em todas as faixas etárias; e, especificamente, 18% para o vírus influenza A H3N2 e 45% para influenza B. Apesar da baixa efetividade da vacina da gripe, a vacinação contra influenza é recomendada para todos os indivíduos com idade ≥ 6 meses.⁽²⁾

As medicações antivirais, em especial o oseltamivir, são utilizadas como medidas adjuvantes à vacinação no controle da gripe.⁽¹⁾ O médico deve considerar que a atividade da influenza é disseminada, e que este diagnóstico deve ser sempre considerado em todos os casos de síndrome respiratória aguda grave.⁽⁸⁻¹⁰⁾ No presente caso, a identificação do vírus influenza A foi feita por técnica de biologia molecular a partir do aspirado de nasofaringe, salientando que nosso laboratório identifica a presença de influenza A, excluindo a presença do vírus influenza H1N1. Porém não foi realizada a subtipagem do vírus H3N2. Entretanto, de acordo com os dados epidemiológicos da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul⁽¹¹⁾ e do Ministério da Saúde do Brasil,⁽¹²⁾ o vírus de maior circulação em 2015 foi o influenza A H2N3. Assim, a identificação viral do caso relatado muito provavelmente corresponde à influenza A H3N2, o que explica a doença a despeito da adequada cobertura vacinal do paciente.

As evidências para tratar influenza grave são limitadas e, portanto, as recomendações sobre via de administração, doses e tempo de uso seguem as normas gerais. A administração do oseltamivir por via nasogástrica ou nasoentérica parece garantir adequada absorção sistêmica na maioria dos casos de influenza grave. O regime padrão de oseltamivir na dose de 75mg a cada 12 horas é o preconizado. No entanto, embora sem evidências definitivas, existem recomendações de que, a juízo clínico, o tempo de tratamento possa ser prolongado nos casos grave, e também as doses possam se dobradas (150mg a cada 12 horas). No presente caso, o tratamento foi iniciado precocemente

por via oral na admissão, sendo mantido posteriormente por via nasointestinal, mas com doses e tempo usuais.⁽⁸⁾

O envolvimento renal em indivíduos infectados por influenza A é pouco frequente. A insuficiência renal aguda tem sido mais relatada em pacientes gravemente doentes por H1N1.⁽¹³⁾ Os relatos de insuficiência renal em influenza A não H1N1 são raros. Os mecanismos patogênicos para o desenvolvimento de lesão renal na infecção pelo vírus da influenza A não são completamente compreendidos. As causas potenciais descritas são rhabdomiólise, lesão renal direta pelo vírus, hipoperfusão renal relacionada à sepse e síndrome de coagulação intravascular disseminada. Dentre elas, a rhabdomiólise tem sido a causa mais frequentemente

relatada.⁽¹⁴⁾ No caso relatado, não existiam evidências de rhabdomiólise (ausência de mialgias, a urina não era escura, não havia hematuria na fita reagente, e a creatinofosfoquinase era normal). O mecanismo mais provável aventado para a lesão renal foi de sepse e de hipoperfusão renal.

CONCLUSÃO

Foi favorável a evolução do caso apresentado de fibrose cística com doença pulmonar avançada, complicado por infecção por influenza A não H1N1 com sepse respiratória, insuficiência respiratória aguda e insuficiência renal aguda após 18 meses de seguimento.

ABSTRACT

In the 2014 - 2015 season, most influenza infections were due to A (H3N2) viruses. More than two-thirds of circulating A (H3N2) viruses are antigenically and genetically different (drifted) from the A (H3N2) vaccine component of 2014 - 2015 northern and southern Hemisphere seasonal influenza vaccines. The purpose of this paper is to report a case of seasonal influenza A non-H1N1 infection that occurred in June 2015 in an adult cystic fibrosis patient with severe lung disease previously vaccinated with the anti-flu trivalent vaccine. The patient

evolved to respiratory and renal failure (without rhabdomyolysis) and was placed under mechanical ventilation and hemodialysis. The clinical outcome was positive after 39 days of hospital stay. In addition, the patient was clinically stable after 18 months of follow-up. With the recent advances in critical care medicine and in cystic fibrosis treatment, survival with advanced pulmonary disease in cystic fibrosis presents new questions and potential problems, which are still being formulated.

Keywords: Cystic fibrosis; Influenza A virus; Respiratory insufficiency; Renal insufficiency; Case reports

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Influenza virus infections in humans (February 2014). Note [Internet]. 2014;(February):2. Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf?ua=1
- Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, Monto AS, Petrie JG, McLean HQ, Belongia EA, Gaglani M, Berman L, Foust A, Sessions W, Thaker SN, Spencer S, Fry AM; Centers for Disease Control and Prevention. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(1):10-5.
- São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Imunização. Informe Técnico. 17a Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza 2015. 4 a 22 de Maio de 2015 (Dia "D" 9 de Maio). 2015;1-16 [Internet]. [citado 2018 Fev 4]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/INFLU15_INFORME_CAMPANHA.pdf
- Wat D, Gelder C, Hibbitts S, Cafferty F, Bowler I, Pierrepont M, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(4):320-8.
- Ortiz JR, Neuzil KM, Victor JC, Wald A, Aitken ML, Goss CH. Influenza-associated cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Chest.* 2010;137(4):852-60.
- Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Acute respiratory distress syndrome. In: Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 351-63.
- Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, Dodge JA, Corey M; International Study of Aging in Cystic Fibrosis. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):537-42.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(1):1-24.
- Nardocci P, Gullo CE, Lobo SM. Severe virus influenza A H1N1 related pneumonia and community-acquired pneumonia: differences in the evolution. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(2):123-9.
- Duarte PA, Venazzi A, Youssef NC, 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.
- Governo do Estado. Rio Grande do Sul. Boletim semanal de Vigilância da Influenza/RS - 2015. Casos de SRAG notificados segundo encerramento. SRAG - Classificação final SRAG por Influenza SRAG por outros vírus respiratórios SRAG por outros agentes etiológicos SRAG não especificada SRAG em invés [Internet]. Porto Alegre; 2015. [citado 2018 Fev 5]. Disponível em: <http://www.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201702/15134502-1474054884-boletim-semanal-vigilancia-da-influenza-se52-2015.pdf>
- Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2015. *Bol Epidemiológico* [Internet]. 2016;47:1-10. [citado 2018 Fev 4]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/04/Boletim-Epidemiol-gico-Influenza-SE52-2015-completo.pdf>
- Sevignani G, Soares MF, Marques GL, Freitas AK, Gentili A, Chula DC, et al. Acute kidney injury in patients infected by H1N1: clinical histological correlation in a series of cases. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):185-90.
- Watanabe T, Yoshikawa H, Abe Y, Yamazaki S, Uehara Y, Abe T. Renal involvement in children with influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(6):541-4.