

Paula Nardocci¹, Caio Eduardo Gullo¹, Suzana Margareth Lobo¹

Pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 e pneumonia comunitária grave: diferenças na evolução

Severe virus influenza A H1N1 related pneumonia and community-acquired pneumonia: differences in the evolution

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar dados clínicos, laboratoriais e de evolução de pacientes com pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 em comparação à pneumonia bacteriana grave adquirida na comunidade.

Métodos: Estudo de coorte, retrospectivo. Todos os pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva, entre maio de 2009 e dezembro de 2010, com diagnóstico de pneumonia grave por influenza A H1N1 foram incluídos. Trinta pacientes com pneumonia adquirida na comunidade grave admitidos no mesmo período foram usados como grupo controle. Pneumonia adquirida na comunidade grave foi definida como presença de ao menos um critério maior de gravidade (uso de ventilador ou vasopressor) ou de dois critérios menores.

Resultados: Foram avaliados os dados de 45 pacientes. Dentre eles, 15 pacientes com H1N1. Em comparação ao grupo com pneumonia adquirida na comunidade, pacientes do grupo H1N1 tiveram

contagens de leucócitos significativamente menores na admissão (6.728 ± 4.070 versus 16.038 ± 7.863 ; $p < 0,05$) e níveis de proteína C-reativa mais baixos (dia 2: $15,1 \pm 8,1$ vs. $22,1 \pm 10,9$ mg/dL, $p < 0,05$). Os valores da relação PaO_2/FiO_2 foram menores na primeira semana em pacientes com H1N1. Não sobreviventes de pneumonia grave por H1N1 tiveram níveis significativamente mais elevados de proteína C-reativa do que os sobreviventes, além de níveis séricos mais altos de creatinina. A taxa de mortalidade foi significativamente mais elevada no grupo H1N1 do que no grupo controle (53% versus 20%, $p = 0,056$, respectivamente).

Conclusão: Diferenças nos perfis de contagem de leucócitos, proteína C-reativa e de oxigenação podem auxiliar no diagnóstico e na avaliação do prognóstico de pacientes com pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 e por pneumonia adquirida na comunidade.

Descritores: Pneumonia viral; Pneumonia bacteriana; Vírus da influenza A subtipo H1N1

Estudo realizado no Serviço de Terapia Intensiva, Hospital de Base de São José do Rio Preto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de janeiro de 2013

Aceito em 30 de junho de 2013

Autor correspondente:

Suzana Margareth Lobo
Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Base
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.544
CEP: 15090-000 - São José do Rio Preto (SP),
Brasil
E-mail: suzanaalobo@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130023

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a pneumonia viral é considerada de menor gravidade, se comparada à pneumonia adquirida na comunidade (PAC) bacteriana. Contudo, com a epidemia de influenza A H1N1 (H1N1) em 2009, observou-se que essa assertiva sofreu uma mudança significativa, uma vez que grande parte dos indivíduos infectados pelo vírus evoluiu para pneumonia e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), e morte, em muitos casos.⁽¹⁾

A PAC é a principal causa de morte por doença infecciosa. As taxas de mortalidade estão em torno de 1% para pacientes ambulatoriais, mas chegam a 14% para pacientes hospitalizados, e são ainda mais altas para aqueles que requerem internação em unidades de terapia intensiva (UTI).^(2,3)

A influenza pandêmica A H1N1 2009 determinou significativa morbidade,⁽⁴⁾ e os primeiros relatos já sugeriam mortalidade elevada mesmo em pacientes jovens e de meia-idade previamente hígidos.⁽⁵⁾ As taxas de hospitalização em países do hemisfério sul apresentaram valores iguais a 23,6 a 30,6% para indivíduos com influenza A H1N1 2009; destes, 11,7 a 18,5% (3,6 a 4,4% do número total de casos) foram alocados em UTI.⁽⁶⁾ Em relação àqueles admitidos em UTI, a mortalidade foi de 16⁽⁷⁾ a 41%⁽¹¹⁾ em séries distintas, e a maioria necessitou suporte ventilatório.⁽⁸⁾

Ainda considerando os doentes gravemente enfermos, houve alta incidência de SARA, a condição mais comum de óbito. Sua letalidade aparenta ser semelhante à produzida por influenza sazonal,⁽¹⁾ porém é maior que a da insuficiência respiratória registrada no surto de coronavírus, em 2003.⁽⁹⁾ Estudo realizado em 11 UTIs de 6 cidades no Estado do Paraná com 63 pacientes com suspeita de H1N1 e com 37 casos confirmados relatou que a maioria dos pacientes era jovem, além de taxa de mortalidade de 39,7%.⁽¹⁰⁾

A investigação de marcadores diagnósticos e de gravidade relacionados à natureza do agente infeccioso (bacteriano *versus* viral) causador de pneumonia comunitária bem como de sua associação com desfechos clínicos permitirá antever, se presente, evolução desfavorável, de modo a orientar intervenções e terapêuticas mais precoces. O objetivo deste estudo foi determinar diferenças clínicas, epidemiológicas e laboratoriais em indivíduos gravemente enfermos com pneumonia adquirida na comunidade em relação à pneumonia grave por vírus influenza A H1N1.

MÉTODOS

Foram analisados dados coletados retrospectiva e prospectivamente dos pacientes adultos internados no serviço de terapia intensiva do Hospital de Base de São José do Rio Preto, que conta com 24 leitos, entre maio de 2009 e dezembro de 2010 com diagnóstico de pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 (H1N1). Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, com isenção de obtenção do termo de consentimento dada sua natureza observacional.

O diagnóstico de infecção por vírus influenza A H1N1 foi feito por meio de *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) da secreção nasofaríngea ou em espécimes do trato respiratório. Pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 foi definida na presença de febre >38°C, tosse e quadro clínico, laboratorial e radiológico compatíveis com broncopneumonia e sinais de agravamento da doença; taquipneia (frequência respiratória >25), hipóxia (saturação de oxigênio - SaO₂

≤92% em ar ambiente e ≤94% em gestantes), cianose, oligúria, alteração do nível de consciência, piora de doença crônica e hipotensão arterial (pressão arterial sistólica <90 mmHg) ou uso de droga vasopressora (dopamina >5 µg/kg/minuto ou noradrenalina em qualquer dose).^(11,12)

Pacientes com H1N1 foram pareados com casos consecutivos de PAC grave admitidos na UTI na proporção de 2:1. Dessa forma, foram usados para comparação os dados de pacientes admitidos na UTI com PAC grave no mesmo período, e nos quais o diagnóstico de infecção por vírus influenza A H1N1 não foi cogitado ou apresentavam RT-PCR da secreção nasofaríngea ou em espécimes do trato respiratório negativos. PAC grave com necessidade de internação em UTI foi caracterizada pela presença de um critério maior de gravidade (necessidade de ventilação mecânica ou de vasopressor) ou dois critérios menores (pressão sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <70 mmHg, pressão arterial de oxigênio/fracção inspirada de oxigênio - PO₂/FiO₂ - <250, frequência respiratória ≥30/minuto, ureia >19,6 mg/dL, confusão mental, pneumonia multilobar, plaquetas <100.000 cel/mm³, leucopenia - ≤4 x 10⁹, ou hipotermia - temperatura corporal ≤36°C).⁽²⁾

Os dados laboratoriais considerados na análise foram os obtidos na coleta da rotina da manhã, que ocorre entre 5 e 6h. A dosagem sérica de PCR foi realizada por imunensaio turbidimétrico.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e percentis 25-75%. Realizou-se a análise estatística com os testes *t* de Student, para a comparação de dois grupos de variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney, no caso de distribuição não normal. Foram feitos cálculos de estatísticas descritivas para variáveis quantitativas, os quais foram analisados com a aplicação do teste de Fisher. Valor de *p*<0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram avaliados os dados de 45 pacientes, 15 deles admitidos com H1N1 e 30 pacientes com PAC. Pacientes com H1N1 eram mais jovens, com idade média de 34,3±10,9 anos em comparação a 55,9±16,4 anos em pacientes com PAC (*p*<0,001) (Tabela 1). A proporção de pacientes com necessidade de ventilação mecânica (86,7% *versus* 13,3%; *p*<0,05) e a taxa de mortalidade foram maiores no grupo com H1N1 do que no grupo com PAC (53% *versus* 20%, respectivamente, *p*=0,056).

Tabela 1 - Dados demográficos, características clínicas e desfechos dos dois grupos

	H1N1			PAC		
	Todos	S	NS	Todos	S	NS
Número de pacientes	15	7	8	30	24	6
Masculino	9 (60,0)	6 (85,7)	3 (33,3)	21 (70,0)	17 (70,8)	4 (66,6)
Idade, anos	34,3±10,9*	27,6±8,7	40,2±9,2#	55,9±16,4	58,2±18,9	55,3±16,1
Lactato na admissão (mEq/L)	3,6±2,8 (N=7)	1,53±0,85 (N=3)	4,35±3,61 (N=4)	3,1±1,9 (N=28)	3,22±2,13 (N=22)	2,7±0,98 (N=6)
Comorbidades						
Obesidade	8 (53,3)*	3 (42,8)	5 (62,5)	2 (6,6)	2 (8,3)	0 (0,0)
DCV	3 (20,0)	1 (14,2)	2 (25,0)	12 (40,0)	10 (41,6)	2 (33,3)
Diabetes	3 (20,0)	2 (28,5)	1 (12,5)	8 (26,6)	5 (20,8)	3 (50,0)
Tabagismo	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (25,0)	9 (30,0)	8 (33,3)	1 (16,6)
DPOC	1 (6,6)	0 (0,0)	1 (12,5)	6 (20,0)	4 (16,6)	2 (33,3)
Etilismo	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,3)	3 (12,5)	1 (16,6)
IRC	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (4,1)	0 (0,0)
Desfechos						
Necessidade de ventilador	13 (86,7)	7 (53,8)	6 (43,2)	3 (10,0)	2 (66,6)	1 (33,3)
Dias de hospital	8,0 (5,0-15,0)	8,0 (6,0-11,0)	8,5 (2,7-24,0)	24 (15,7-28,2)	27,0 (19,2-9,5)	18,0 (9,0-3,7)
Dias de UTI	4,0 (2,0-7,0)	6,0 (4,0-7,0)	10 (4,2-28,7)	15,5 (8,7-4,2)	18,0 (9,2-4,7)	12,5 (7,2-8,2)

PAC - pneumonia adquirida na comunidade; S - sobrevivente; NS - não sobrevivente; DCV - doença cardiovascular; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC - insuficiência renal crônica; UTI - unidade de terapia intensiva. *p<0,05 versus PAC; #p<0,05 versus sobreviventes. Resultados expressos em número (%), média±desvio padrão (DP) ou mediana (25%-75%).

Nos pacientes com H1N1, as comorbidades mais frequentes foram: obesidade em 53%, doenças cardiovasculares em 20% e diabetes em 20%. Já no grupo com PAC, as comorbidades mais frequentes foram: doenças cardiovasculares em 40%, tabagismo em 30% e diabetes em 27% (Tabela 1). Obesidade foi significativamente mais prevalente no grupo H1N1 (53%) do que no grupo com PAC (6,6%), com p=0,02 (Tabela 1).

Em comparação aos sobreviventes, não sobreviventes de H1N1 eram significativamente mais velhos (40,2±9,2 *versus* 27,6±8,7 anos; p=0,018), tinham níveis séricos de lactato na admissão mais elevados (4,35±3,61 *versus* 1,53±0,85 mEq/L; p=0,06) e ficaram mais tempo internados (não significante) (Tabela 1).

Em comparação ao grupo controle, pacientes do grupo H1N1 tiveram contagens de leucócitos significativamente menores (dia 1: 6.728±4.070 *versus* 16.038±7.863 e dia 2: 7.957±5.981 *versus* 14.130±6.514; p<0,05 para ambos) e níveis séricos de PCR significativamente mais baixos (dia 2: 15,1±8,1 *versus* 22,1±10,9 mg/dL; p<0,05) (Tabela 2). Não sobreviventes de H1N1 tiveram níveis significativamente mais elevados de PCR do que os sobreviventes (dia 1: 21,9±2,9 *versus* 6,9±4,8 mg/dL; dia 2: 20,5±3,5 *versus* 10,6±8,2 mg/dL; dia 3: 20,3±4,1 *versus* 8,1±9,3 mg/dL; dia 4, 16,1±5,5 *versus* 5,6±6,8 mg/dL; p<0,05 para todos) (Tabela 2).

A relação PaO₂/FiO₂ foi significativamente menor na primeira semana em pacientes com H1N1 (Tabela 3).

Não sobreviventes tiveram valores da relação PaO₂/FiO₂ menores (dia 2: 54±43 *versus* 165±94) e níveis plasmáticos de creatinina mais elevados (dia 3: 1,72±0,59 *versus* 1,06±0,27 mg/dL; p<0,05) do que os sobreviventes (Tabela 3). Valores de contagem de plaquetas estão descritos na tabela 3. A figura 1 demonstra as médias de PCR (mg/dL) e PO₂/FiO₂ dos grupos H1N1 e PAC.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que, em comparação ao grupo de pacientes admitidos com PAC bacteriana, o grupo com H1N1 tinha pacientes mais jovens e com maior prevalência de obesidade. Significativas diferenças nos perfis de contagem de leucócitos, PCR e de oxigenação foram observadas, além de maior mortalidade no grupo H1N1.

Além da obesidade, tem sido demonstrado que portadores de doenças cardiovasculares, respiratórias, autoimunes, diabetes *mellitus*, câncer e grávidas (principalmente no segundo e terceiro trimestres de gestação) apresentaram maior suscetibilidade a quadros graves.⁽¹⁰⁾ Em um estudo brasileiro, 27% dos pacientes com H1N1 tinham obesidade.⁽¹⁰⁾ A obesidade tem sido relatada como fator de risco para gravidade e mortalidade entre pacientes com gripe suína.⁽⁸⁾ Acredita-se que isso seja decorrente da redução da capacidade residual funcional, que deve ter impacto importante durante a evolução da H1N1.⁽¹⁰⁾

Tabela 2 - Parâmetros inflamatórios da primeira semana de internação dos dois grupos, dos sobreviventes e não sobreviventes dos grupos H1N1 e pneumonia adquirida na comunidade

	H1N1			PAC		
	Todos	S	NS	Todos	S	NS
Leucócitos D1	6.728±4.070 (N=14)	6.656±4.853 (N=7)	6.800±3.511 (N=7)	16.038±7.863 (N=29)	16.587±8.157 (N=23)	13.933±6.837 (N=6)
Leucócitos D2	7.957±5.981 (N=14)*	5.886±3.458 (N=7)	10.029±7.453 (N=7)	14.130±6.514 (N=27)	15.376±6.841 (N=21)	9.767±2.026 (N=6)
Leucócitos D3	9.867±6.874 (N=12)	8.050±4.529 (N=6)	11.683±8.691 (N=6)	13.363±6.257 (N=29)	13.410±6.270 (N=23)	13.182±6.799 (N=6)
Leucócitos D4	9.565±5.962 (N=12)	9.530±4.873 (N=6)	96.00±7.379 (N=6)	12.636±7.792 (N=28)	13.070±8.513 (N=23)	10.640±2.285 (N=5)
Leucócitos D5	10.691±5.657 (N=11)	9.933±6.868 (N=6)	11.600±4.375 (N=5)	13.179±8.180 (N=28)	13.665±8.826 (N=23)	10.940±3.955 (N=5)
Leucócitos D6	11.210±5.821 (N=10)	8.983±5.894 (N=6)	14.550±4.355 (N=4)	12.708±7.820 (N=13)	13.291±8.375 (N=11)	9.500±2.828 (N=2)
Leucócitos D7	10.919±4.460 (N=7)	10.167±4.994 (N=3)	11.483±4.707 (N=4)	16.557±10.511 (N=7)	15.800±8.004 (N=18)	12.575±3.783 (N=4)
PCR D1	14,4±8,7 (N=12)	6,9±4,8 (N=6)	21,9±2,9 (N=6)#	18,0±10,9 (N=30)	18,2±11,7 (N=24)	17,2±8 (N=6)
PCR D2	15,1±8,1* (N=13)	10,6±8,2 (N=7)	20,5±3,5 (N=6)#	22,1±10,9 (N=27)	22,1±11,7 (N=22)	22±6,8 (N=5)
PCR D3	13,0±9,5 (N=10)	8,1±9,3 (N=6)	20,3±4,1 (N=4)#	20,5±10,5 (N=30)	20,8±10,7 (N=24)	19,4±10,1 (N=6)
PCR D4	11,3±8,1 (N=11)	5,6±6,8 (N=5)	16,1±5,5 (N=6)#	16,7±10,3 (N=29)	16,9±10,3 (N=24)	15,7±11,2 (N=5)
PCR D5	6,7±7,0 (N=11)	3,2±3,4 (N=6)	10,8±8,2 (N=5)	12,3±9,8 (N=28)	12,7±10,6 (N=23)	10,5±5,3 (N=5)
PCR D6	5,3±7,2 (N=9)	2,5±2,3 (N=5)	8,8±10,1 (N=4)	12,3±10,1 (N=26)	13,1±11 (N=21)	9,3±4,7 (N=5)
PCR D7	5,2±6,2 (N=8)	2,4±2,5 (N=4)	8,0±7,8 (N=4)	10,6±8,6 (N=28)	10,7±9,1 (N=23)	10,3±6,8 (N=5)

PAC - pneumonia adquirida na comunidade; S - sobrevivente; NS - não sobrevivente; PCR - proteína C-reativa. Resultados expressos em média±desvio padrão (DP) (número de medidas). *p<0,05 versus PAC; #p<0,05 versus sobreviventes.

Tabela 3 - Parâmetros de oxigenação, função renal e contagem de plaquetas na primeira semana de internação dos dois grupos

	H1N1			PAC		
	Todos	S	NS	Todos	S	NS
P/F D1	121±92 (N=5)	165±94 (N=3)	54±43 (N=2)	205±94 (N=30)	208±93 (N=24)	192±106 (N=6)
P/F D2	145±113* (N=6)	283±4 (N=2)	76±46 (N=4)#	246±90 (N=25)	250±92 (N=19)	234±91 (N=6)
P/F D3	159±135 (N=6)	196±48 (N=2)	141±168 (N=4)	249±91 (N=27)	254±96 (N=23)	218±59 (N=4)
P/F D4	174±68* (N=5)	202 (N=1)	167±76 (N=4)	268±85 (N=29)	263±84 (N=24)	289±97 (N=5)
P/F D5	156±61 (N=5)*	217 (N=1)	140±59 (N=4)	254±68 (N=29)	265±68 (N=25)	201±37 (N=5)#
P/F D6	122±47 (N=6)*	138±81 (N=2)	113±34 (N=4)	285±87 (N=29)	283±83 (N=24)	294±113 (N=5)
P/F D7	97±31 (N=4)*	81±35 (N=2)	114±2 (N=2)	275±92 (N=29)	278±94 (N=24)	259±88 (N=5)
Creatinina (mg/dL) D1	1,23±0,3 (N=12)	1,2±0,37 (N=6)	1,2±0,33 (N=6)	1,39±0,6 (N=29)	1,34±0,64 (N=23)	1,62±0,43 (N=5)
Creatinina (mg/dL) D3	1,39±0,5 (N=10)	1,06±0,27 (N=5)	1,72±0,59 (N=5)#	1,22±0,7 (N=29)	1,32±0,84 (N=4)	1,15±0,39 (N=4)
Creatinina (mg/dL) D5	1,28±0,6 (N=11)	0,98±0,21 (N=6)	1,64±0,77 (N=5)	1,07±0,6 (N=28)	1,10±0,7 (N=23)	1,00±0,29 (N=4)
Creatinina (mg/dL) D7	1,25±0,6 (N=6)	0,95±0,35 (N=2)	2,40±0,69 (N=4)	1,03±0,5 (N=28)	1,01±0,61 (N=24)	1,13±0,44 (N=4)
Plaquetas (x10 ³) D1	181±57 (N=14)	158±58 (N=7)	203±50 (N=7)	238±143 (N=28)	282±174 (N=23)	205±114 (N=6)
Plaquetas (x10 ³) D2	174±43 (N=8)	160±44 (N=3)	182±45 (N=5)	214±96 (N=28)	244±109 (N=21)	163±48 (N=6)
Plaquetas (x10 ³) D3	179±73 (N=7)	207±68 (N=5)	109±13 (N=2)	208±198 (N=28)	220±101 (N=23)	195±56 (N=6)
Plaquetas (x10 ³) D4	188±63 (N=6)	194±59 (N=3)	182±78 (N=3)	198±82 (N=28)	204±83 (N=23)	182±110 (N=5)
Plaquetas (x10 ³) D5	274±149 (N=5)	312±141 (N=4)	121 (N=1)	219±102 (N=28)	209±87 (N=22)	211±121 (N=5)
Plaquetas (x10 ³) D6	285±135 (N=6)	294±190 (N=3)	276±97 (N=3)	226±110 (N=28)	216±100 (N=16)	137±30 (N=2)
Plaquetas (x10 ³) D7	210±35 (N=4)	240±6 (N=2)	215±62 (N=3)	270±101 (N=28)	287±117 (N=16)	235±71 (N=4)

PAC - pneumonia adquirida na comunidade; S - sobrevivente; NS - não sobrevivente; P/F - relação PaO₂/FIO₂. Resultados expressos em média±desvio padrão (DP). *p<0,05 versus PAC; #p<0,05 versus sobreviventes.

A PCR é uma proteína de fase aguda liberada após o início do processo inflamatório ou da lesão tecidual, cuja concentração sérica é determinada por sua taxa de

síntese, que, por sua vez, depende da intensidade do estímulo inflamatório. Estudos demonstram a utilidade do uso de medidas seriadas de PCR como instrumento

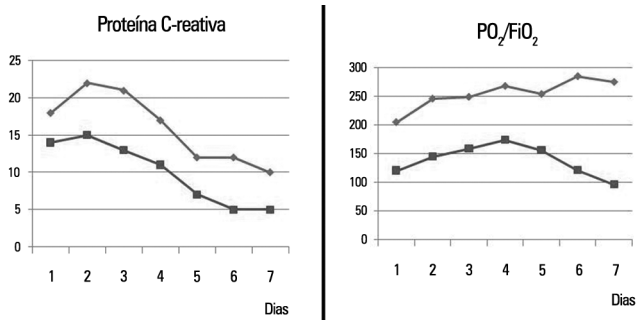


Figura 1 - Valores das médias de proteína C-reativa (mg/dL) e pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PO₂/FiO₂) na primeira semana de evolução dos grupos H1N1 (■) e pneumonia adquirida na comunidade (◆).

no diagnóstico e no monitoramento da resposta ao tratamento de PAC e de pneumonia nosocomial.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Um nível sérico elevado de PCR na admissão na sala de emergência foi preditor de internação em UTI e de necessidade de suporte ventilatório.⁽¹⁶⁾ Mas, até o momento, a cinética das concentrações séricas de PCR, em pacientes com pneumonia grave por H1N1, é ainda desconhecida.

Em comparação ao grupo com PAC, pacientes do grupo H1N1 tiveram níveis séricos de PCR e contagens de leucócitos significativamente mais baixos, o que é sugestivo de menor resposta inflamatória em comparação a quadros bacterianos agudos e possível infecção viral. Contudo, pacientes com H1N1 que não sobreviveram tinham níveis de PCR mais elevados do que os sobreviventes, à semelhança do processo bacteriano. Esses dados podem ser indicativos da presença de resposta inflamatória mais intensa ou de infecção bacteriana secundária nos pacientes que morreram.

A infecção bacteriana secundária foi implicada a aumento da morbimortalidade nos pacientes com influenza A H1N1 2009.^(17,18) Os agentes mais comumente identificados foram *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e bacilos Gram-negativos. Nos casos fatais de infecção por vírus H1N1, os achados histopatológicos mais evidentes foram injúria alveolar de diferentes graduações com presença de membrana hialina e edema septal, traqueíte e bronquiolite necrotizante, além de congestão vascular pulmonar, hemorragia alveolar, tromboembolismo pulmonar em alguns casos e coinfeção bacteriana em 26 a 38%.⁽¹⁹⁾ Um estudo recente

relatou que os níveis séricos de PCR em pacientes com infecção por H1N1 foram significativamente mais elevados naqueles que desenvolveram quadros pneumônicos em comparação aos pacientes em que tal diagnóstico não foi realizado.⁽²⁰⁾

Os valores da relação PaO₂/FiO₂ foram significativamente menores em pacientes com H1N1 do que em pacientes com PAC grave com suporte ventilatório. A principal causa de morte na H1N1 é a insuficiência respiratória refratária à ventilação mecânica habitual.⁽²¹⁾ A utilização de oxigenação extracorpórea por membrana, nesses pacientes, parece ser, no momento, uma das medidas mais eficazes, em termos de redução de mortalidade.⁽²¹⁾ A presença de hipoxemia severa nos pacientes que morreram sugere que centros médicos que recebem esses pacientes devem estar preparados para oferecer esse tipo de suporte avançado de vida aos pacientes mais graves.

A taxa de mortalidade, nesta casuística, foi de 53% em pacientes com H1N1. Em pacientes admitidos em UTI, a mortalidade foi de 16%⁽⁷⁾ a 41%⁽¹¹⁾ em séries distintas, e a maioria necessitou de suporte ventilatório prolongado.⁽⁸⁾

As maiores limitações do estudo são sua natureza observacional, o pequeno tamanho da amostra e o pareamento realizado por amostra consecutiva, não sendo possível seleção por métodos como *propensity score* ou critério de gravidade, sendo este um potencial viés de seleção. Outras limitações foram a impossibilidade de avaliar outros marcadores de gravidade como, por exemplo, a procalcitonina e a interleucina-6, além do fato de ter sido realizado em um único centro. Todavia, a inclusão de uma população homogênea com formas graves de pneumonia é um ponto que fortalece os achados deste estudo.

CONCLUSÃO

Testes laboratoriais usuais podem auxiliar no diagnóstico diferencial de pneumonia adquirida na comunidade grave e pneumonia grave por influenza A H1N1.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Fundo da Bolsa de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical, laboratory and evolution data of patients with severe influenza A H1N1 pneumonia and compare the data with that of patients with severe community-acquired bacterial pneumonia.

Methods: Cohort and retrospective study. All patients admitted to the intensive care unit between May 2009 and December 2010 with a diagnosis of severe pneumonia caused by the influenza A H1N1 virus were included in the study. Thirty patients with severe community-acquired pneumonia admitted within the same period were used as a control group. Severe community-acquired pneumonia was defined as the presence of at least one major severity criteria (ventilator or vasopressor use) or two minor criteria.

Results: The data of 45 patients were evaluated. Of these patients, 15 were infected with H1N1. When compared to the group with community-acquired pneumonia, patients from

the H1N1 group had significantly lower leukocyte counts on admission ($6,728 \pm 4,070$ versus $16,038 \pm 7,863$; $p < 0.05$) and lower C-reactive protein levels (Day 2: 15.1 ± 8.1 versus 22.1 ± 10.9 mg/dL; $p < 0.05$). The PaO₂/FiO₂ ratio values were lower in the first week in patients with H1N1. Patients who did not survive the H1N1 severe pneumonia had significantly higher levels of C-reactive protein and higher serum creatinine levels compared with patients who survived. The mortality rate was significantly higher in the H1N1 group than in the control group (53% versus 20%; $p = 0.056$, respectively).

Conclusion: Differences in the leukocyte count, C-reactive protein concentrations and oxygenation profiles may contribute to the diagnosis and prognosis of patients with severe influenza A H1N1 virus-related pneumonia and community-acquired pneumonia.

Keywords: Pneumonia, viral; Pneumonia, bacterial; Influenza A virus, H1N1 subtype

REFERÊNCIAS

- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-7.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, et al. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care*. 2012;16(4):R155. [Epub ahead of print]
- AlMazroa MA, Memish ZA, AlWadey AM. Pandemic influenza A (H1N1) in Saudi Arabia: description of the first one hundred cases. *Ann Saudi Med*. 2010;30(1):11-4.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302(17):1896-902.
- Maritz J, Maree L, Preiser W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(1):11-21.
- Bellomo R, Pettilä V, Webb SA, Bailey M, Howe B, Seppelt IM. Acute kidney injury and 2009 H1N1 influenza-related critical illness. *Contrib Nephrol*. 2010;165:310-4.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias 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)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):R148.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases--United States and worldwide, December 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(49):1202-6.
- Duarte PA, Venazzi A, Youssef NC, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, et al. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(3):231-6.
- Influenza A (H1N1). Situação epidemiológica da nova influenza A (H1N1) no Brasil, até semana epidemiológica 33 de 2009. Informe Epidemiológico. 2009;1(6):1-10. [Internet]. [citado 2009 Abr 1]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_se_33_25_08_2009.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII. Diretrizes para o enfrentamento à pandemia de influenza A (H1N1): ações da atenção primária à saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_influenzaa_aps_atualizado.pdf
- Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;32(3):726-32.
- Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(1):166-71.
- Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect*. 2010;61(3):205-11.
- Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:288.
- Balcan D, Colizza V, Singer AC, Chouaid C, Hu H, Gonçalves B, et al. Modeling the critical care demand and antibiotics resources needed during the Fall 2009 wave of influenza A(H1N1) pandemic. *PLoS Curr*. 2009;1:RRN1133.

18. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009;4(12):e8540.
19. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708-19. Erratum in *N Engl J Med*. 2010;362(21):2039.
20. Milosevic I, Korac M, Zerjav S, Urosevic A, Lavadinovic L, Milosevic B, et al. Non-specific inflammatory parameters in patients with pandemic H1N1 influenza. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(3):218-20.
21. Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LA, et al. Oxigenação extracorpórea por membrana na hipoxemia grave: hora de revermos nossos conceitos? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12.