RODRIGO ANTONIO BRANDÃO NETO

Pneumonia domiciliar associada a infecção pelo p-H1N1 2009 em hospital terciário: frequência, características clínico-laboratoriais e aplicação de escores para predizer diagnóstico e prognóstico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia
Orientador: Prof. Dr. Augusto Scalabrini Neto
Co-orientadora: Alessandra Carvalho Goulart

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

■

Brandão Neto, Rodrigo Antonio

Pneumonia domiciliar associada a infecção pelo p-H1N1 2009 em hospital terciário : frequência, características clínico-laboratoriais e aplicação de escores para prever diagnóstico e prognóstico / Rodrigo Antonio Brandão Neto. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Augusto Scalabrini Neto.

Co-orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1.Subtipo H1N1 do vírus da influenza A 2.Pneumonia 3.Terapia intensiva 4.Diagnóstico 5.Prognóstico 6.Medição de risco

USP/FM/DBD-377/12

DEDICATÓRIA

A minha esposa Andréia, minha amante, minha amiga, minha companheira para toda a vida.

A minha filha Lúcia, maior felicidade da minha vida, em você eu posso vislumbrar um futuro de possibilidades e alegrias sem fim.

A minha Mãe Maria da Glória, fonte de força inesgotável que sustenta nossa família.

Ao meu Pai Arnaldo (*in memoriam*)
um homem de princípios inegociáveis

A minha irmã Maria Inês, minhas tias Tilze e Stella, meus sogros Mercedes e José e todos os meus familiares que tanto apoio e suporte me oferecem

A todos alunos e residentes do Hospital das Clínicas da FMUSP

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Augusto Scalabrini,
que sempre teve as portas abertas para mim, enxergou o potencial e me orientou
nesta Tese.

A minha co-orientadora Alessandra,
que é uma amiga e orientadora excepcional.

Ao meu amigo Herlon,
pela ajuda e incentivo.

Ao Professor Irineu Velasco,
um líder e um professor como poucos.

Ao Aécio e Heraldo,
por todos os seus conselhos na qualificação desta Tese.

Ao Alfredo, Sabrina e Murilo amigos e colaboradores,
importantes deste trabalho.

A Eliane Cássia pela revisão, padronização e organização da minha Tese.

A Denise Schout e Suely Luiza dos Santos,
que me auxiliaram na coleta de dados adicionais desta tese.

Aos residentes do Pronto-Socorro de 2009 no momento do estudo: Juliana Florinda
Rego, Janaína da Mota Almeida Ramalho, Ryan Alencar Araripe Falcão,
LylianiPinhelRepizo e Luciano Dias dos Santos, verdadeiros heróis durante a luta
contra a epidemia de 2009.

A Angélica, Maria Cristina, Rose e toda a equipe da Disciplina,
que me ajudaram muito nesta tese.

A toda equipe de médicos assistentes do PSM/HCFMUSP amigos e colaboradores,
nesta luta do dia a dia das emergências na nossa instituição e no país.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	Centro de Controle de Doenças (<i>Center of Diseases Control</i>)
cels/mm ³	Células por milímetro cúbico
CPK	Creatinofosfoquinase
CURB-65	Confusão (<i>Confusion</i>), Ureia (<i>Urea nitrogen</i>), Frequência respiratória (<i>Respiratory rate</i>), Pressão arterial (<i>Blood pressure</i>), e idade ≥ 65 anos (<i>Age ≥ 65 years</i>)
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H	Hemaglutininas
H1N1	Vírus influenza A do tipo H1N1
HC	Hospital das Clínicas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMC	Índice de massa corporal
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LDH	Lactato desidrogenase
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
N	Neuraminidases
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PCR	Proteína C reativa
pH	Potencial Hidrogeniônico

p-H1N1	Vírus influenza A do tipo H1N1 pandêmico
PSI	Índice de gravidade da pneumonia (<i>Pneumonia Severity Index</i>)
PSM	Pronto-Socorro de Clínica Médica
RC	Razão de chances
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	Curva de característica operativa do receptor (<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>)
rRT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>)
SaO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SDRA	Síndrome da disfunção respiratória aguda
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SMART-COP	Pressão arterial sistólica (<i>Systolic blood pressure</i>), Infiltrado radiográfico multilobar (<i>Multilobar chest radiography involvement</i>), albumina (<i>Albumin</i>), frequência respiratória (<i>Respiratory rate</i>), taquicardia (<i>Tachycardia</i>), confusão (<i>Confusion</i>), oxigenação (<i>Oxygenation</i>) e pH arterial (<i>arterial pH</i>)
SOFA	Avaliação da falência de órgãos relacionado à sepse (<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
STSS	Sistema de pontuação simples de triagem (<i>Simple Triage Score System</i>)
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
U	Unidades
U/L	Unidades por litro
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
∞ +	Tendência para o infinito

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características de base dos 105 pacientes avaliados no PSM-HC/FMUSP durante período de 12 de junho a 17 de agosto de 2009.....	32
Tabela 2-	Comparação entre os dois grupos: p-H1N1 e PAC em relação a resultado de exames laboratoriais e de imagem na admissão hospitalar	37
Tabela 3 -	Estimativas de risco (razão das chances) de paciente apresentar pneumonia associada a infecção pelo p-H1N1 comparada a PAC na análise multivariada	41
Tabela 4-	Distribuição dos pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1 conforme o escore de Bewick	43
Tabela 5-	Desempenho do escore de Bewick para diagnóstico de p-H1N1 e PAC usando o ponto de corte 0-1 para diagnóstico de PAC e 4-5 para pneumonia associada ao p-H1N1	43
Tabela 6-	Performance do escore de Bewick para diagnóstico de PAC e pneumonia associada ao p-H1N1 com divisão dos grupos em escore 0-2 e 3-5	44
Tabela 7-	Desempenho do escore de Bewick modificado para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1	44
Tabela 8-	Desfechos clínicos nos pacientes nos grupos p-H1N1 e PAC.....	46
Tabela 9-	Análise univariada e multivariada de preditores de risco de internação para internação em UTI no grupo de 105 pacientes internados em UTI no período de 12 de julho a 17 de agosto de 2009	48

Tabela 10-	Preditores de risco para internação em UTI nos grupos p-H1N1 e PAC	49
Tabela 11 -	Mediana de variáveis entre pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1 2009 que necessitaram ou não de internação em UTI	51
Tabela 12-	Mediana de variáveis em pacientes com pneumonia associada á infecção pelo p-H1N1 entre pacientes que evoluíram para óbito e sobreviventes	51
Tabela 13-	Desfechos clínicos no grupo p-H1N1 conforme classificação de risco da pneumonia	53
Tabela 14-	Performance dos diferentes escores para determinar prognóstico em pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1	54
Tabela 15-	Comparação entre escores STSS e SMART-COP em relação aos desfechos clínicos nos pacientes com pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Distribuição das comorbidades clínicas prévias no grupo p-H1N1	35
Gráfico 2-	Distribuição das comorbidades clínicas prévias no grupo PAC	35
Gráfico 3 -	Curva ROC para escore de Bewick para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1	45
Gráfico 4-	Curva ROC para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1 utilizando o escore modificado..	45
Gráfico 5-	Distribuição dos casos, internações em UTI e letalidade conforme classificação pelo escore PSI de pneumonia no grupo PAC	55
Gráfico 6-	Distribuição dos casos, internações em UTI e letalidade conforme classificação pelos escores CURB-65 E SMART-COP de pneumonia no grupo PAC	56

LISTA DE FIGURAS

Imagem 1 -	Paciente de 29 anos de idade, sexo feminino com infiltrado bilateral difuso.....	38
Imagem 2 -	Tomografia da mesma paciente com infiltrado em vidro fosco, associado a consolidações e áreas de parênquima normal; paciente ainda com dreno torácico após pneumotórax que apareceu durante a ventilação mecânica invasiva.....	39
Imagem 3 -	Gestante de 34 anos de idade com infiltrado difuso predominante em bases.....	39
Imagem 4 -	Tomografia da paciente da imagem 3 com infiltrado difuso em vidro fosco entremeado de parênquima normal.....	40

RESUMO

Brandão Neto RA. *Pneumonia domiciliar associada a infecção pelo p-H1N1 2009 em hospital terciário: frequência, características clínico-laboratoriais e aplicação de escores para predizer diagnóstico e prognóstico*. [Tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

Introdução: Em 13 de Setembro de 2009, a OMS reportou que existiam mais de 296.471 casos confirmados laboratorialmente de infecção pelo p-H1N1 2009. Ainda assim muitas questões permanecem, incluindo o papel de regras de probabilidade clínica e escores de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade nestes pacientes. Nós descrevemos as características clínicas e epidemiológicas de pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade com ou sem infecção pelo p-H1N1. **Objetivos:** Verificar a incidência e características clínicas da pneumonia adquirida na comunidade associada com infecção pelo p-H1N1 2009, comparado as pneumonias adquiridas na comunidade sem infecção pelo p-H1N1 2009 e a aplicação de regras de probabilidade clínica e escores de gravidade de pneumonia. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo avaliando pacientes consecutivos hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade por mais de 24 horas no HC-FMUSP. A infecção pelo p-H1N1 foi confirmada utilizando ensaios *real-time PCR* (RT-PCR). Os dados coletados incluíam variáveis clínicas e laboratoriais e 3 escores de gravidade de pneumonia: PSI (*Pneumonia Severity Index*), CURB-65 e o SMART-COP. **Resultados:** De 12 de julho a 17 de agosto de 2009, um total de 118 pacientes com pneumonia foram hospitalizados e RT-PCR realizado em 105 pacientes, infecção pelo p-H1N1 foi identificada em 53 pacientes. Comparado com os 52 pacientes sem infecção pelo p-H1N1, o grupo p-H1N1 apresentou significativamente mais coriza [razão de chances (RC): 6,09; intervalo de confiança 95% (IC95%): 1,72-21,52) e infiltrado bilateral (RC: 11,08; IC95%: 3,48-35,2). Um modelo clínico baseado em nossos resultados, incluindo infiltrado bilateral, febre, coriza e idade menor que 65 anos, foi capaz de predizer infecção pelo p-H1N1 2009 com sensibilidade de 90,6% e acurácia de 82% e com uma área sobre a curva

(AUC) de 0,82. Nós também verificamos que, em pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009, apenas 9,52% com escore SMART-COP entre 0-2 foram admitidos em UTI ou evoluíram para óbito intra-hospitalar comparado a 36,84% dos pacientes com escore PSI 1-2 e 51% dos pacientes com escore CURB-65 de 0-1. O prognóstico da pneumonia foi similar nos grupos com ou sem infecção pelo p-H1N1 2009. **Conclusões:** A pneumonia associada com infecção pelo p-H1N1 2009 possui apresentação clínica diferente de pacientes sem infecção pelo p-H1N1, entretanto, possuem prognóstico similar. Escores tradicionais de gravidade de pneumonia como PSI e CURB-65 tiveram desempenho ruim em pacientes com infecção pelo p-H1N1 e o escore SMART-COP foi o melhor preditor de internação em UTI em pacientes com pneumonia e infecção pelo p-H1N1.

Descritores: Subtipo H1N1 do Vírus da Influenza A; Pneumonia; Terapia Intensiva; Diagnóstico; Prognóstico.

ABSTRACT

BrandãoNeto RA. *Community-Acquired Pneumonia associated with p-H1N1 2009 infection in a tertiary hospital: frequency, clinical characteristics and applicability of scores to predict diagnosis and prognosis*. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

Introduction: As of September 13, 2009, the WHO had reported over 296.471 laboratory-confirmed cases of p-H1N1 2009. However many questions remain unanswered, including the role of clinical prediction rules and community-acquired pneumonia severity scores. We describe clinical and epidemiologic characteristics of patients hospitalized for pneumonia at our tertiary hospital with laboratory-confirmed and laboratory-excluded H1N1 infection. **Objectives:** Verify the incidence and clinical characteristics of community-acquired-pneumonia associated with p-H1N1 2009 infection compared with community-acquired pneumonia without p-H1N1 infection and the applicability of clinical prediction rules and pneumonia severity scores. **Methods:** We prospectively reviewed medical chart in daily basis to collect data on that patients. H1N1 infection was confirmed in specimens using a real-time reverse transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay. The data collected included clinical and laboratorial variables and three pneumonia severity scores: Pneumonia Severity Index, CURB-65 and the SMART-COP rule. **Results:** From 12 of July through August 17, 2009, a total of 118 cases of pneumonia were hospitalized, and RT-PCR was performed in 105, indentifying p-H1N1 infection in 53 patients. Compared with the 52 patients without p-H1N1 infection, the p-H1N1 group presented significantly more often with rhinorrhoea (OR 6,09 IC 95 1,72-21,52) and bilateral infiltrates (OR 11,08 IC 95 3,48-35,2), a clinical model based on our results and using bilateral infiltrates, fever, rhinorrhoea and age less than 65 years was capable of predict p-H1N1 infection with 90,6% sensitivity, 82% accuracy and area under the ROC curve (AUC) being 0.82. We also find that in the patients with pneumonia and p-H1N1 infection, only 9.52% of those with SMART-COP score of 0-2 presented ICU admission/in-hospital mortality, compared with 36.84% of those with

PSI score of 1-2 and 51% of those with CURB-65 score of 0-1. The prognosis of pneumonia was similar in the patients with and without p-H1N1 2009 infection.

Conclusions: Pneumonia associated with p-H1N1 2009 has different clinical presentation than in pneumonia patients without p-H1N1 infection, but the prognosis is similar. Traditional pneumonia severity scores like PSI and CURB-65 performed poorly in patients with p-H1N1 infection and the SMART-COP rule was the best predictor of ICU admission in pneumonia patients with p-H1N1 infection.

Descriptors: Influenza A Virus, Subtype H1N1; Pneumonia; Intensive Care; Diagnosis; Prognosis.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª 9i. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Referências: adaptado de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos periódicos de acordo com *9isto fJournalsIndexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Características do vírus influenza	2
1.2	História das pandemias por vírus influenza	5
1.3	Epidemia pelo vírus p-H1N1 2009	9
1.4	Características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo p-H1N1 2009	10
1.5	Fatores de risco para desenvolver doença grave	13
1.6	Achados laboratoriais	14
1.7	Achados radiológicos	15
1.8	Achados patológicos	15
1.9	Definição de caso	15
1.10	Diagnóstico laboratorial da infecção pelo pH1N1 2009	16
1.11	H1N1 e pneumonia	18
2.	OBJETIVOS	20
3.	MÉTODOS	22
3.1	Local do estudo e comitê de ética	23
3.2	Delineamento e população do estudo	23
3.3	Variáveis analisadas	24
3.3.1	Variáveis demográficas	24

3.3.2	Variáveis clínicas	25
3.3.3	Variáveis laboratoriais	25
3.3.4	Escore de preditores de pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1	26
3.3.5	Escore de gravidade para pneumonia adquirida na comunidade.....	26
3.3.6	Desfechos clínicos	28
3.4	Análise Estatística	28
4.	RESULTADOS	30
4.1	Características clínicas e demográficas	33
4.2	Achados laboratoriais	36
4.3	Achados radiológicos	37
4.4	Variáveis e escores associados com a probabilidade do diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1	40
4.5	Desfechos	46
4.6	Achados associados com maior risco de internação em UTI	47
4.7	Escore de pneumonia	52
4.8	Escore STSS e pneumonia associada ao p-H1N1 2009	56
4.9	Outras infecções associadas	57
4.10	Pacientes internados por p-H1N1 2009 sem pneumonia	58
5.	DISCUSSÃO	59
5.1	Limitações	66
5.2	Potencial de aplicabilidade clínica	68
6.	CONCLUSÕES	70
7.	REFERÊNCIAS	72
8.	APÊNDICES	88
9.	Anexo 1: Ficha de pneumonia	89
10.	Ficha complementar	92

1. INTRODUÇÃO

Em abril de 2009, a Secretaria de Saúde do México reportou um surto de doença respiratória causado por um novo vírus influenza do tipo H1N1(1). Posteriormente, em 15 e 17 de abril de 2009, nos Estados Unidos da América, foram relatados dois casos em crianças de infecções por este novo vírus (2). Poucos dias após a descrição dos dois primeiros casos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a disseminação global do vírus como um evento de saúde pública de preocupação internacional (3).

Entre 15 de abril e 5 de maio de 2009, foram relatados o aparecimento de 642 casos em 41 estados nos Estados Unidos da América (4). Em pouco tempo o vírus se alastrou pelo mundo, sendo que, em 27 de setembro de 2009, foram relatados mais de 340.000 casos de infecção por este novo vírus, com mais de 4100 mortes (5). As características da infecção pelo vírus influenza, e da infecção pelo vírus H1N1 pandêmico (p-H1N1) serão discutidas a seguir.

1.1 Características do vírus influenza

As primeiras descrições de infecção pelo vírus da influenza, provavelmente, ocorreram no século V a.C.. Hipócrates relatou casos de uma doença respiratória, com duração de algumas semanas, sendo associada a significativa morbidade e mortalidade (6-8).

O agente etiológico é hoje denominado *Myxovirus influenzae* ou apenas vírus influenza, sendo descrito desde 1933 (9). São vírus de ácido ribonucleico (RNA), de hélice única segmentada, pertencentes à família dos Ortomixovírus. Eles subdividem-se nos tipos A, B e C conforme sua diversidade antigênica, sendo que apenas os do tipo A e B têm relevância clínica em humanos (10). Os vírus influenza do tipo A apresentam maior variabilidade, sendo divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutininas (H) e neuraminidases (N). Existem 16 tipos de hemaglutininas, que são enumeradas de H1 a H16 e 9 tipos de neuraminidases, enumeradas de N1 a N9 (11,12,13). A combinação destas hemaglutininas e neuraminidases dão o título dos diferentes vírus.

Atualmente, são três as principais hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2) presentes nos vírus influenza A adaptados para infectar seres humanos (10).

Uma das principais características do vírus influenza é sua capacidade de adaptação e alta variabilidade. Isto permite ao vírus causar epidemias anuais recorrentes e, eventualmente, pandemias, atingindo todas as faixas etárias, em curto espaço de tempo (13). A natureza fragmentada do material genético do vírus influenza induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial da hemaglutinina e neuraminidase, que são duas glicoproteínas de superfície do vírus. Estas mutações ocorrem de forma independente, e habitualmente, provocam o aparecimento de novas variantes para as quais a população ainda não apresenta imunidade, uma vez que, a infecção prévia por determinada cepa, confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente (14).

Em geral, as epidemias e pandemias estão associadas ao vírus influenza A. Este vírus apresenta alta transmissibilidade e quadros de maior gravidade, sobretudo, nos idosos, crianças, gestantes, imunodeprimidos, cardiopatas e pneumopatas. A rápida variação antigênica do vírus influenza A favorece a permanência de pessoas suscetíveis à infecção pelo vírus na população. Outra característica descrita é o fato de poder apresentar-se como zoonose, tais como: aves selvagens e domésticas, suínos, focas e equinos. Isto permite explicar o fato de que estes animais podem constituir em reservatórios dos vírus (15,16,17).

A patogênese da infecção humana por este novo vírus influenza A do tipo H1N1 (H1N1) compreende dois eventos:

- o dano celular primário ou citotóxico direto pela ação viral, por exemplo, causando dano direto no epitélio respiratório;
- a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios secundários à infecção viral (15,18).

As individualidades do hospedeiro, quanto à magnitude da resposta inflamatória e dos mecanismos de defesa citotóxicas, resultam em quadro clínico e gravidade variáveis. Em alguns subgrupos de pacientes, sobretudo naqueles que apresentam formas mais graves da doença, detecta-se coinfeção com outros vírus e infecção bacteriana secundária, resultando em altas taxas de morbimortalidade.

O quadro clínico depende da interação entre fatores do agente infectante (o vírus) e da resposta do hospedeiro (o homem). A detecção precoce do caso e o tratamento específico de subgrupos de maior risco podem resultar na redução da gravidade dos sintomas e na interrupção da progressão da doença, talvez, pelo fato de amenizar a resposta inflamatória sistêmica e a disfunção orgânica.

Os vírus influenza podem apresentar dois tipos de variações antigênicas, denominadas *antigenic drift* e *antigenic shift*. Elas são caracterizadas por mutações pontuais nos segmentos do genoma viral, resultando em mudanças dos aminoácidos que compõem as glicoproteínas de superfície (*antigenic drift*); ou de variações maiores associadas à completa substituição de um ou de ambos os segmentos do genoma viral que controlam a produção de glicoproteínas de superfície (*antigenic shift*) (19). Essas alterações se devem ao reagrupamento entre os vírus humanos e os vírus que infectam outras espécies animais. Assim, esta diversidade de vírus e de fontes animais, propicia a segmentação do material genético, permitindo a sua recombinação, especialmente, quando ocorrem infecções mistas (9,11).

A tradução prática é que, quando ocorrem grandes variações antigênicas (*antigenic shift*), a maioria da população não tem imunidade para os novos vírus e a doença dissemina-se rapidamente, afetando indivíduos de todas as faixas etárias (13).

Adicionalmente, o fato do vírus ter diversos reservatórios animais, especialmente, as aves e mamíferos, possibilitando o reagrupamento entre genes de vírus que infectam seres humanos e animais, explica a dificuldade para o controle da disseminação dos vírus influenza nas epidemias e pandemias. Por isto, grandes pandemias foram consequências de variações antigênicas maiores, responsáveis por milhões de mortes nos episódios das gripes: espanhola (1918-1919), asiática (1957) e de Hong-Kong (1968).

As epidemias de influenza, de gravidade variável, têm ocorrido de maneira sistemática, a cada 1 a 3 anos, predominantemente no inverno. Já as pandemias de influenza, que acometeram extensos contingentes da população, ocorreram de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Desde o século XVI descreveram-se ao menos 30 episódios pandêmicos.

1.2 História das pandemias pelo vírus influenza

Pandemias pelo vírus influenza em humanos são descritas desde o século XVI (20-22). As características das endemias fazem presumir que o vírus influenza foi o agente causal, embora, categoricamente, devido a semelhança da influenza com outras doenças, seja impossível afirmar com certeza esta relação causal.

Com as incursões de colonizadores europeus nas Américas, é provável que tenha ocorrido a disseminação do vírus. Existe, por exemplo, uma descrição de uma epidemia clinicamente semelhante a de influenza nas Antilhas em 1493 que aniquilou a maior parte de sua população (23,24).

Outra descrição clássica é da epidemia de 1580, que iniciou na Rússia e atingiu a Europa através da África. Apenas em Roma, são descritas 8.000 mortes relacionadas a esta epidemia, com cidades espanholas inteiras dizimadas (22).

Nos últimos 400 anos, pelo menos 31 epidemias foram documentadas, sem contar a epidemia pelo p-H1N1 em 2009 (25). Epidemias ocorreram posteriormente de forma esporádica, até a grande epidemia de 1830-1833 que infectou cerca de um quarto dos indivíduos expostos (22).

Em 1918, pela primeira vez, a infecção foi descrita em porcos (26). Neste ano, um vírus influenza H1N1 se espalhou pelo mundo e foi responsável pela morte de 50 a 100 milhões de pessoas (27). Apenas nos Estados Unidos da América, foram estimadas 675.000 mortes (27). Estima-se ainda que cerca de 30% da população mundial foi afetada pelo vírus (28,29). No Brasil foram descritos cerca de 30.000 mortes, sendo 18.000 mortes no Rio de Janeiro (30).

Ao mesmo tempo, foi descrito que porcos apresentaram sintomas respiratórios similares aos descritos em humanos, o que fez surgir a hipótese de que o vírus influenza se adaptou aos porcos e posteriormente foi transmitido para humanos (31).

A epidemia de 1918 ocorreu logo após o final da primeira guerra mundial, ocorrendo em 3 ondas sucessivas, no período entre 1918 e 1919, através da Europa, Ásia e América do Norte (32,33). A primeira onda começou na primavera de 1918, no Hemisfério Norte, sendo extremamente contagiosa, mas não foi particularmente letal. Apenas na segunda onda, que iniciou em setembro de 1918, é que houve um aumento significativo de mortalidade (32,34). O vírus se mostrou extremamente virulento e causou muitas mortes por pneumonia bacteriana

secundária (32,35). As mortes por pneumonia viral, em geral ocorreram com 48 horas da infecção (35). O total de mortes pela epidemia, denominada de gripe espanhola, pode ter excedido 50 milhões de pessoas, afetando todas as faixas etárias (36). Portanto, um dos principais achados desta epidemia foi uma taxa extraordinariamente alta de mortalidade em pacientes entre a idade de 20 e 40 anos, por sinal, um grupo que usualmente apresenta taxas menores de mortalidade por influenza.

Uma das teorias criadas para justificar esta ocorrência, é que este subgrupo de população nasceu entre 1878 e 1898, momento em que evidências arqueológicas sugerem que o único vírus influenza de grande circulação era um vírus H3 (37). Ou seja, a imunidade contra o vírus H1N1, responsável pela pandemia de 1918, poderia ser escassa neste subgrupo populacional (38).

Outras hipóteses justificando o achado foram aventadas, por exemplo, uma resposta imune mais grave de pacientes jovens, poderia causar uma maior resposta inflamatória, como a que ocorre após o tratamento antirretroviral em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (39).

Adicionalmente, é possível que a resposta exacerbada de certas citocinas, como IL-6 e IL-8, além do fator de necrose tumoral possa justificar uma resposta exacerbada (40,41). De qualquer forma parece que quase todas as mortes relacionadas a esta pandemia ocorreram secundárias a pneumonia bacteriana (42). A maioria dos casos foram associados com o *Streptococcus pneumoniae* (43-46).

O quadro clínico dos pacientes durante a pandemia por influenza foi atípico e inicialmente foram diagnosticados erroneamente como dengue, cólera ou febre tifoide (32,34). Em casos menos graves, houve melhora após 3 a 5 dias de febre (35).

Estudos clínicos e anatomopatológicos demonstraram que a pandemia foi associada a duas síndromes clínicas principais. A primeira delas, um quadro agressivo de broncopneumonia, com necrose do epitélio traqueobrônquico, edema alveolar e formação de membrana hialina. Outro achado, menos frequente, foi de trombos em pequenos vasos, necrose de microvasculatura e hemorragia (38,47-58). Outros agentes etiológicos identificados, além do *Streptococcus pneumoniae*, incluíram o *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* (47,59-63).

A questão da real origem da pandemia por influenza de 1918 permanece indefinida. A recuperação de material genético de tecido pulmonar de uma vítima de influenza enterrada em novembro de 1918 (64) permitiu codificar a sequência dos 8 segmentos de RNA vírus do vírus H1N1 da pandemia de influenza de 1918. Análises sequenciais deste vírus sugeriram que seu ancestral era um vírus influenza aviário (65). Este achado foi consistente com o conhecimento de que o trato intestinal de aves aquáticas como patos e gansos serviria como reservatório para todos os vírus influenza A humanos (65,66), porém, permanece indefinido o motivo pelo qual um vírus influenza aviário foi capaz de adaptar-se a humanos de forma a causar uma pandemia desta proporção (38).

Em 1931, através dos experimentos de Shope, foi demonstrado que o vírus da influenza em porcos poderia ser transmitido para outros animais (67). O mesmo autor demonstrou a relação entre o vírus em porcos e o vírus da influenza em humanos (68). O vírus que infectou humanos apresentava diferença em relação ao que infectou suínos, sugerindo ter ocorrido uma mutação. Outras infecções em humanos por vírus de influenza suínos mostraram o mesmo padrão, sugerindo que uma mutação precede as infecções em humanos por vírus de influenza suínos (69).

A adaptação viral a uma nova espécie de hospedeiro é um processo complexo, envolvendo adaptação a novos receptores de superfície celular, alterações nos tropismos celulares na imunidade inata e nos mecanismos de transmissão. O vírus da influenza A (H1N1) ultrapassou essas barreiras e emergiu em 1918 de uma fonte aviária, simultaneamente, no homem e nos suínos, sendo portanto um marco na história das epidemias.

Em 1947 ocorreu outra epidemia por vírus influenza. Nesta época, já havia sido desenvolvida uma vacina para o vírus influenza, mas esta não foi protetora, provavelmente, por mudanças no vírus do ano anterior (70), demonstrando a enorme capacidade de mutação dos vírus influenza. Neste ano, pela primeira vez, o termo influenza A foi utilizado (71).

O vírus H1N1, assim denominado pelos antígenos hemaglutinina e neuraminidase, abruptamente desapareceu dos humanos em 1957 e foi substituído por um novo vírus influenza A (H2N2). Seu desaparecimento deveu-se, provavelmente, a duas razões: níveis elevados de imunidade homóloga e imunidade heterológica da nova cepa H2N2, o que foi suficiente para eliminar o vírus (71,72). Neste ano uma nova pandemia por vírus influenza A ocorreu, desta feita, com um

vírus H2N2, que foi associado a uma forma mais leve, embora, com alastramento rápido da epidemia, mas com morbidade e mortalidade muito menores. As características da infecção foram similares à infecção pelo vírus influenza sazonal, afetando principalmente pacientes idosos e crianças (34). Também, pacientes com doenças crônicas e gestantes apresentaram maior chance de desenvolver complicações pulmonares (73). A epidemia por este novo vírus influenza A foi responsável por aproximadamente 1 a 2 milhões de mortes (34). Esta epidemia foi a primeira oportunidade em que uma pandemia por influenza A pôde ser investigada laboratorialmente de forma adequada (36), também foi demonstrado pela primeira vez que o vírus influenza sem associação de patógenos bacterianos poderia estar associado a uma pneumonia letal (74).

Em 1968, uma nova epidemia pelo vírus influenza A foi descrita, desta vez através de um vírus H3N2 (34). Foi uma epidemia relativamente leve (75), morte de aproximadamente 1 milhão de pessoas. Cerca de 50% destas mortes, ocorreu na população com menos de 65 anos de idade (34,75,76). Um estudo demonstrou que a população de mais de 77 anos de idade apresentava anticorpos contra H3, o que poderia explicar a relativa baixa mortalidade neste segmento populacional (76,77).

Após seu desaparecimento em 1957, o vírus H1N1 foi encontrado em humanos esporadicamente. Em 1958, foi demonstrado evidência sorológica de acometimento humano pelo H1N1 de origem suína (78). Em 1974, pela primeira vez, foi isolado no humano um vírus influenza suíno em um paciente com linfoma de Hodgkin que morava em uma fazenda de suínos (79). Outro estudo de soro prevalência demonstrou que trabalhadores em contato com suínos apresentaram chance aumentada de desenvolver anticorpos contra vírus H1N1 de origem suína (80). Neste estudo, um dos pacientes desenvolveu infecção ativa pelo vírus influenza.

Relatos de transmissão do vírus H1N1 suíno continuaram a ocorrer esporadicamente através de exposição ocupacional ou ambiental, incluindo familiares de indivíduos com exposição de alto risco (81-83).

Em janeiro de 1976 ocorreu um surto de doença respiratória em soldados retornando para a base Forte Dix em Nova Jersey nos Estados Unidos da América. Um novo vírus denominado de H1N1 *A/New Jersey/76* foi identificado como causa da epidemia e causou 230 casos de influenza, sendo uma morte (84). Felizmente, a epidemia não se alastrou para outros locais, ficando limitada a base militar (71).

Em novembro de 1977 o vírus H1N1 foi identificado uma nova cepa H1N1 na antiga União Soviética, China e Hong-Kong (36,85). Esta cepa causou uma epidemia limitada, com poucos sintomas e afetou principalmente jovens.

Alguns relatos de infecção humana pelo vírus H5N1, também denominada de gripe aviária, foram reportados, incluindo alguns casos em Hong-Kong em 1997 (86). Posteriormente, outros casos foram relatados no Vietnã e Tailândia nos anos de 2003 e 2004, respectivamente (25). No total foram reportados, até o final de 2005, cerca de 152 casos e 83 mortes (34,87). Uma série de 10 casos mostrou que todos pacientes apresentaram alterações radiológicas na admissão, sendo comum a diarreia e a linfopenia (88). Felizmente, este surto ficou contido e não se alastrou.

1.3 Epidemia pelo vírus p-H1N1 2009

Em abril de 2009, foi reportado um aumento no número de hospitalizações e mortalidade por doenças respiratórias e pneumonia no México. O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica deste país referiu que este aumento foi particularmente acentuado entre os adultos de 20 e 40 anos de idade e que houve um aumento simultâneo do número de casos confirmados em laboratório de infecções por influenza (89).

O agente etiológico foi identificado posteriormente como sendo um vírus influenza A H1N1, denominado de p-H1N1 (H1N1 pandêmico). Nos Estados Unidos, os dois primeiros casos de infecção humana pelo vírus p-H1N1 foram confirmadas pelos Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) em 15 de abril e 17 de abril de 2009 (90). Em junho de 2009, a OMS elevou seu nível de alerta para o máximo, indicando alastramento da epidemia para, pelo menos, dois continentes (91); naquele momento já haviam sido reportados 296.471 casos de infecção pelo H1N1 confirmados laboratorialmente e com cerca de 3.486 mortes associadas.

Até o final de 2009, já eram 207 países e territórios que haviam notificado os casos de infecção pelo p-H1N1 2009, com pelo menos 8.768 óbitos (92).

Dados de fevereiro de 2010, quando a epidemia foi considerada controlada, estimavam 59 milhões de casos, com cerca de 265.000 hospitalizações e 12.000 mortes nos Estados Unidos da América (93).

Conforme a epidemia se alastrou medidas preventivas foram tomadas no hemisfério norte, incluindo uso de máscaras e higienização frequente das mãos. O isolamento sanitário de pacientes e seus comunicantes foram realizados e posteriormente, as medidas incluíram o fechamento de escolas e de estabelecimentos comerciais. A epidemia se alastrou através de trabalhadores e turistas, além de focos independentes da infecção que apareceram em vários estados no hemisfério norte (94,95). No Brasil o primeiro caso foi notificado no dia 7 de maio de 2009, e no dia 21 de agosto de 2009, o primeiro caso por transmissão sustentada foi reportado no país (95).

O Brasil foi duramente afetado pela pandemia. O relatório de 7 de setembro de 2009 indicava que ocorreram 5.747 casos confirmados de infecção pelo p-H1N1 2009, totalizando 645 mortes (96). Provavelmente, existe um viés nestes achados, pois a notificação foi feita entre os casos graves, talvez, aumentando artificialmente a taxa de mortalidade.

No estado de São Paulo, até o dia 18 de agosto de 2009, haviam sido confirmados 2.472 casos, totalizando 149 óbitos (97,98). Os dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo revelaram que até 18 de setembro de 2009, haviam ocorrido 472 casos confirmados de infecção pelo H1N1, correspondendo a cerca de 31,5% dos pacientes investigados. Destes, 176 pacientes evoluíram com insuficiência respiratória aguda e 16 pacientes morreram (99). As características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo p-H1N1 2009 serão descritas a seguir.

1.4 Características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo p-H1N1 2009

Uma análise de 642 dos primeiros casos da infecção pelo vírus p-H1N1 2009, demonstrou que o genoma do vírus continha seis segmentos de genes (PB2, PB1, PA, HA, NP, NS) similares aos encontrados em suínos na América do Norte, outros genes codificando a neuraminidase e proteína M por sua vez eram similares a de vírus influenza encontrados em populações suínas da Europa e Ásia. Esta combinação de vírus jamais havia sido encontrada anteriormente nos Estados Unidos da América ou em outra parte do mundo (100). Embora não se saiba se tal fato confere imunidade cruzada, esse novo vírus tem três segmentos de genes em

comum com o da influenza humana A sazonal (H1N1) e três segmentos em comum com o da influenza A (H3N2).

A transmissão do p-H1N1 2009 de pessoa para pessoa pode ocorrer facilmente, através da inalação de gotículas eliminadas pela tosse ou espirros das pessoas infectadas ou através do contato com superfícies que estejam contaminadas com os vírus da influenza e, em seguida, tocar os olhos, o nariz ou a boca. O período de incubação varia de 1 a 7 dias, em média de 1 a 4 dias e o período de transmissão inicia-se 24 horas antes do início dos sintomas e estende-se até 7 dias após. Em crianças, a transmissão pode durar até 14 dias, após início dos sintomas e em indivíduos imunodeprimidos, pode ocorrer eliminação mais prolongada do vírus por até meses (17,100,101).

O vírus influenza é uma importante causa de morbidade e mortalidade em adultos, principalmente em maiores de 60 anos de idade. A principal causa de morte é a pneumonia bacteriana secundária, que é responsável por 25% dos óbitos relacionados ao vírus influenza (102,103). Entretanto, na grande maioria dos casos, a infecção pelo vírus é associada a um quadro benigno e auto-limitado. Comparativamente a outras epidemias associadas ao influenza, a epidemia pelo H1N1 apresentou uma porcentagem menor de acometimento de pacientes com mais de 60 anos de idade, presumivelmente, por exposição prévia a cepas de influenza similares (104,105)

Doença leve e sem febre foi descrita em 8 a 32% dos pacientes (106). Clinicamente, na maioria dos casos, a doença caracteriza-se pela instalação abrupta de febre alta, em geral acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, tosse seca, mal-estar e cefaleia. A presença de vômitos e diarreia, que não são achados usuais em pacientes com infecção por influenza, foram descritos com maior frequência nesta população (107-111).

Febre como já discutido é um sintoma variável, foi relatado que em Nova York na primavera de 2009 cerca de 95% dos pacientes com o diagnóstico de influenza pelo vírus H1N1 apresentavam febre (112), um outro relato refere por sua vez que até um terço dos pacientes em dois hospitais do México com quadros graves de influenza A não tinham febre na apresentação (113). Outro estudo em pacientes chineses mostrou também que um terço dos pacientes não apresentava febre no início do quadro (106). Um estudo realizado em Singapura por sua vez mostrou que febre foi mais comum em pacientes com influenza sazonal, que ocorrem em 88%

dos casos, comparado a 79% dos casos com a influenza por H1N1 (114). A duração usual da febre é de 3 dias, com sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por três a quatro dias após o desaparecimento da febre.

Alguns estudos também avaliaram os sintomas da influenza H1N1 em pacientes que necessitaram de internação. Um estudo com 268 pacientes que foram hospitalizados por H1N1 demonstrou que febre estava presente em 93% dos casos, tosse em 83% dos casos, dispneia em 54% dos casos, fadiga ou fraqueza em 40% dos casos, calafrios em 37% dos casos, mialgias em 36% dos casos, rinorreia em 36% dos casos, dor de garganta em 31% dos casos, cefaleia em 31% dos casos, vômitos em 29% dos casos, sibilância em 24% dos casos e diarreia em 24% dos casos (115).

Apesar da doença apresentar um quadro benigno na grande maioria dos casos, foi observado que certos pacientes evoluem com intenso acometimento pulmonar com insuficiência respiratória de evolução rápida. A primeira série de casos da doença relatou a evolução dramática de 18 pacientes, que apresentaram quadro de insuficiência respiratória aguda, todos com alterações radiológicas e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (116).

Os pacientes podem evoluir com complicações relacionadas a influenza H1N1, as mais comuns delas são respiratórias com síndrome da disfunção respiratória aguda (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos (117). Os pacientes com insuficiência respiratória aguda podem evoluir com hipoxemia importante e refratária as medidas clínicas incluindo uso de bloqueio neuromuscular, óxido nítrico inalatório, ventilação prona e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (118-121). Outra complicação possível é infecção bacteriana associada, cuja frequência varia entre 4 a 29% nos diferentes estudos (122-129).

As complicações relatadas pela literatura incluíram (16,17):

- exacerbação de condição crônica de base;
- sinusite, otite, bronquiolite, asma;
- pneumonia, injúria pulmonar aguda, insuficiência respiratória;
- miocardite, pericardite;
- miosite, rabdomiólise;
- encefalite, convulsões, mal epilético;
- resposta inflamatória sistêmica;

- injúria renal;
- sepse;
- disfunção multiorgânica;
- morte.

1.5 Fatores de risco para desenvolver doença grave

Cerca de 25% a 50% dos pacientes que desenvolveram doença com necessidade de hospitalização ou que evoluíram para óbito não apresentavam descrição de co-morbidades significativas (117,118,124,130,131). O estudo ANZIC que incluiu pacientes internados em unidade de terapia intensiva, por exemplo, encontrou como preditores de mortalidade os fatores idade, presença de co-morbidades e necessidade de ventilação mecânica (124). Outro estudo com 553 pacientes com influenza H1N1 confirmada ou provável na Califórnia encontrou como mais comuns fatores de risco para complicações, a presença de doenças pulmonares crônicas, que ocorreram em 37% dos pacientes, condições associadas a imunossupressão e doença cardíaca que ocorreram em 17% dos pacientes com complicações. Gestação foi associada a complicações em 17% dos casos, outros fatores importantes foram diabetes e obesidade que foram associados a complicações em 13% dos casos (132).

Pacientes com anemia falciforme infectados pelo p-H1N1 2009 tiveram maior risco de desenvolver síndrome torácica aguda, internação em unidade de terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica comparado aos que tiveram influenza sazonal (133). Pacientes com SIDA corresponderam a 3,4% dos pacientes de uma amostra de 911 pacientes hospitalizados por H1N1, o que corresponde a uma prevalência maior que a esperada na população (134). Este mesmo estudo não conseguiu demonstrar diferença na gravidade da doença relacionada a contagem de linfócitos CD4 e outros dois estudos, realizados respectivamente no Chile e Espanha, não conseguiram demonstrar diferenças na gravidade da doença entre a população com HIV positivo e a população geral (135,136). Já em pacientes com transplante de órgãos, um estudo demonstrou que em 237 pacientes infectados pelo p-H1N1 2009, 32% desenvolveram pneumonia, 16% necessitaram de admissão em unidade de terapia intensiva e 4% evoluíram para óbito (137).

Outro grupo com risco particularmente aumentado, foi o de gestantes, vários estudos demonstraram que este grupo de pacientes apresentou maior risco de complicações obstétricas, hospitalizações e morte, comparado com a população geral, principalmente durante o segundo e terceiro trimestre da gestação (138-143). A mortalidade neste grupo foi cerca de 4 a 8 vezes maior como demonstrado em alguns estudos (117,144-146).

A obesidade também foi um fator de risco identificado nos estudos iniciais da epidemia (124,147). Nestes estudos ainda era duvidoso se o achado era uma variável independente, ou apenas um achado em pacientes que tinham maiores comorbidades que apresentam associação com a obesidade, porem um estudo com dados de saúde pública na Califórnia demonstrou que a obesidade foi fator de risco independente associado com um risco 2,8 vezes maior de morte (148). Outro estudo prospectivo realizado na Espanha não conseguiu demonstrar a associação de obesidade e mortalidade, mas obesidade implicou em maior duração e necessidade de ventilação mecânica (149), uma explicação possível para obesidade como fator de risco é o aumento de citocinas pró-inflamatórias em pacientes obesos (150).

1.6 Achados laboratoriais

As alterações laboratoriais relatadas na literatura são inespecíficas. A primeira série de casos descrita na literatura citou como alterações o aumento da lactato desidrogenase (LDH) em 100% dos casos, também foram comuns aumento da creatinofosfoquinase (CPK) e linfopenia (116). O estudo de Jain com 247 pacientes por sua vez descreveu as seguintes alterações (147):

- aumento de TGP ou ALT: 45% dos casos;
- aumento de TGO ou AST: 44% dos casos;
- anemia: 37% dos casos;
- leucopenia: 20% dos casos;
- leucocitose: 18% dos casos;
- trombocitopenia: 14% dos casos;
- trombocitose: 9% dos casos;
- aumento de bilirrubina: 5% dos casos.

Linfopenia é um achado também descrito nos diversos estudos, em 427 pacientes na China a linfopenia ocorreu em 68% dos adultos e em 92% das crianças (106). Linfopenia relativa, menor que 21% do total de leucócitos, quando sem leucopenia associada, foi achado preditor em uma série para diagnóstico de p-H1N1 em adultos tendo ocorrido em 23 de 25 adultos, mas apenas em 3 de 16 crianças (151). Outros estudos confirmaram que aumento de CPK foi relativamente comum (116), sendo inclusive descrito rabdomiólise associada a infecção (152).

1.7 Achados radiológicos

Um estudo mostrou que de 833 pacientes hospitalizados por p-H1N1 2009, 66% apresentavam infiltrado compatível com pneumonia ou SDRA na radiografia de tórax (144). Em estudos com tomografia de tórax ocorria predomínio nos campos inferiores e infiltrado peri-hilar com opacidades em vidro fosco, envolvendo 3 ou mais campos pulmonares na maioria dos casos (153,154).

1.8 Achados patológicos

Os achados patológicos incluem alterações de vias aéreas superiores e inferiores (155-158). Um estudo com 100 pacientes mostrou edema e inflamação brônquica em 66% dos casos, com necrose e hemorragia brônquica em 26% e 18% dos casos respectivamente (155). Dano alveolar difuso ocorreu em todos os pacientes, com presença de membrana hialina em 59% dos casos e hemorragia alveolar em 58% dos casos.

Um estudo brasileiro com 21 pacientes, mostrou dano alveolar difuso em 20 dos pacientes e hemorragia alveolar em cerca de 25% da amostra, as alterações em outros órgãos como rins aparentemente eram secundárias a disfunção de múltiplos órgãos (156).

1.9 Definição de caso

O CDC define como caso suspeito de infecção pelo vírus H1N1 a seguinte situação (101):

- paciente com temperatura acima de 37,8 graus e presença de tosse ou dor de garganta.

A confirmação laboratorial é indicada para afirmar que se trata de um caso de H1N1. Apesar da definição pressupor a presença de febre, deve-se acrescentar que conforme já descrito existem casos de infecção graves por H1N1 sem associação com febre, assim nem todos os casos significativos preenchem estes critérios.

A literatura descreve 3 formas de acometimento da infecção pelo p-H1N1, que são as seguintes (101):

- doença leve ou não complicada: paciente com dor de garganta, tosse, rinorreia, mialgias, mas sem dispneia; ou paciente com piora de estado funcional de doença crônica previamente existente;
- doença progressiva: o paciente apresenta sintomas de doença leve acrescidos de sintomas como dor torácica, hipóxia, alterações em sistema nervoso central, desidratação e piora ou exacerbações de condições crônicas como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, insuficiência renal entre outras;
- doença grave ou complicada: paciente com sinais de acometimento de vias aéreas inferiores, principalmente pneumonia ou outras alterações graves como encefalite, miocardite, rabdomiólise ou sepse grave associada a infecção pelo H1N1.

Entre as complicações da infecção pelo vírus H1N1, as mais importantes são quadros respiratórios e pneumonia, que iremos discutir especificamente mais à frente.

1.10 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo p-H1N1 2009

O teste laboratorial recomendado pela OMS para a detecção qualitativa do novo vírus da Influenza A (H1N1), também conhecido como vírus da gripe suína, é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). As amostras clínicas que devem ser coletadas para a realização do teste são *swabs* combinados de nasofaringe e orofaringe. Pacientes entubados devem ser submetidos a coleta de aspirado nasotraqueal (101).

O princípio do teste realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo inclui o emprego de um painel de oligonucleotídeos (*primers*) e sondas marcadas (*probes*) para a detecção e caracterização do vírus da gripe suína, através da amplificação dos fragmentos de genes específicos pela técnica da RT-PCR, estando de acordo com os testes recomendados pelo CDC para este diagnóstico (16,17). Este painel Influenza foi desenhado com a capacidade para a detecção concomitante dos:

- vírus Influenza A universal humano;
- vírus Influenza A suínos;
- vírus específico H1N1 suíno da Influenza A.

Resumidamente, temos que, após o processo de extração do RNA da amostra clínica, os fragmentos específicos do RNA do vírus da Influenza A (a proteína da matriz – universal), e de regiões dos genes da Influenza A suína (b-nucleocapsídeo e c-hemaglutinina H1) são amplificados através da técnica da PCR em tempo real, no equipamento termociclador ABIPrism7500. Os resultados são interpretados através dos dados de fluorescência emitidos pela sonda *TaqMan* (marcada com o fluoróforo FAM) são coletados ao longo dos 45 ciclos da reação, indicando a detecção dos genes em questão.

Concomitantemente é amplificado um controle interno da reação (RNA da RNase-P) para avaliar a qualidade da amostra empregada e assim validar o teste. Os resultados do teste são interpretados da seguinte forma: se somente o alvo do gene da proteína da matriz universal do vírus Influenza A (a) for detectado, indica a presença do vírus da Influenza A sazonal (gripe comum); se ambos os alvos (a) e (b) forem detectados, indica a presença de um vírus, de origem suína, da Influenza A, porém não pertencente ao tipo H1N1, e finalmente se os três alvos (a), (b) e (c) forem detectados indica a presença do vírus da Influenza A suína H1N1 pandêmico.

Atualmente, dados demonstram sensibilidade de 99,3% e especificidade de 92,3% da reação em cadeia da polimerase em tempo real para detecção de infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1) comparada com a cultura (16,17).

As recomendações para a realização do exame diagnóstico são as seguintes (16,17):

- pacientes que requerem hospitalização;
- pacientes de risco para doença grave;
- pacientes em protocolos individualizados de cuidado – de acordo com o julgamento clínico.

1.11 H1N1 e pneumonia

A pneumonia é uma das principais complicações por vírus influenza (10). No caso da infecção pelo vírus influenza sazonal, ocorre raramente, mas é associada em pacientes idosos com pneumonia bacteriana secundária em até 25% dos casos, com mortalidade de até 25% (10). No caso das pneumonias pelo vírus p-H1N1, a literatura descreve principalmente pneumonias primárias, mas infecções bacterianas associadas são descritas em 4 a 29% dos casos (122-129,144).

Escore de gravidade em pneumonia, já foram descritos avaliando adequadamente o prognóstico e alocação de recursos em pacientes com pneumonia, como pode ser demonstrado no estudo de Fine e colaboradores (159) e no estudo de Lim e colaboradores (160). A partir destes estudos foram criados dois escores amplamente utilizados para avaliação destes pacientes, que são:

- o índice de gravidade da pneumonia (PSI; *Pneumonia Severity Index*);
- e o escore CURB-65 [confusão (*Confusion*), ureia (*Urea nitrogen*), frequência respiratória (*Respiratory rate*), pressão arterial (*Blood pressure*), e idade ≥ 65 anos (*Age ≥ 65 years*)].

Uma falha destes estudos, entretanto, é a avaliação de pacientes com maior gravidade. Neste subgrupo de pacientes graves, foi estudado um outro escore denominado de SMART-COP [pressão arterial sistólica (*Systolic blood pressure*), infiltrado radiográfico multilobar (*Multilobar chest radiography involvement*), albumina (*Albumin*), frequência respiratória (*Respiratory rate*), taquicardia (*Tachycardia*), confusão (*Confusion*), oxigenação (*Oxygenation*) e pH arterial (*arterial pH*)], que utiliza apenas variáveis fisiológicas, desconsiderando idade. Este escore apresentou valor preditivo positivo quando escore igual ou maior a 3 pontos de 92%, para prever uso de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo e drogas vasoativas (161).

Na população com pneumonia associada à infecção pelo vírus H1N1, entretanto estes escores tiveram desempenho insatisfatório para prever eventos. O estudo de Mulrennan e colaboradores, por exemplo, avaliou uma coorte retrospectiva de 70 pacientes, dos quais 35 apresentando pneumonia, nesta série 82% dos pacientes que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva tiveram escore CURB-65 de 0 ou 1, o que permitiria em teoria a alta hospitalar (162). Um segundo estudo avaliou prospectivamente 265 pacientes internados em unidades de terapia intensiva, avaliou a capacidade de prever mortalidade com o escore PSI e CURB-65, encontrou nos grupos PSI I-III e CURB-65 0-1, grupos, portanto, de baixo risco para morte, mortalidade de 13,5% e 19,4% mostrando baixa performance destes escores como instrumento de tomada de decisão em UTI (163). Desta forma o uso de escores de avaliação de gravidade da infecção pelo p H1N1 é, portanto, um tema ainda longe de ser bem definido.

Escore de triagem também foram avaliados em sua performance em pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009, a importância do seu uso é relacionada principalmente em alocação rápida de recursos, em epidemias isto pode ocorrer facilmente como descrito para epidemia pelo influenza A em 1918, em que 31% das internações hospitalares foram secundárias a influenza (164), um aumento de mais de 88% dos atendimentos em serviços de emergência ocorreram com a infecção pelo pH1N1 2009 (165). Um estudo demonstrou a performance do sistema de pontuação simples de triagem (STSS; *Simple Triage Score System*), que é um escore já validado pela literatura para epidemias (166), em outras situações, para avaliar a alocação de recursos em pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009, quando ele conseguiu uma alta acurácia sendo superior ao índice de avaliação da falência de órgãos relacionadas à sepse (SOFA; *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) nestes pacientes (167).

Além da aplicação de escores para avaliar prognóstico dos pacientes com pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1 a diferenciação clínica com a pneumonia adquirida na comunidade habitual também é importante, mas a publicação de estudos para responder esta pergunta só ocorreu a partir do final de 2010. Um estudo demonstrou que alguns achados como coriza, dispneia, ausência de dor torácica e crepitações eram associados com diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1 comparada a pneumonia adquirida na comunidade habitual (168), um segundo estudo utilizou achados como aumento de enzimas musculares e hepáticas e linfopenia relativa para criar um escore para testar pacientes com alta probabilidade de infecção pelo p-H1N1 mas com teste de rastreamento para influenza geral negativo (169), mas certamente o estudo mais interessante foi o de Bewick e colaboradores, que propôs que o uso de cinco variáveis: febre, ausência

de confusão mental, leucócitos menores que 12.000 cels/mm^3 , idade menor que 65 anos de idade e infiltrado bilateral na radiografia de tórax. Quando 4 ou 5 variáveis estavam presentes a razão de verossimilhança positiva para pneumonia associada a infecção pelo p-H1N1 2009 era de 9,0, por outro lado escores de 0 ou 1 apresentavam verossimilhança positiva de 75,7 para exclusão de pneumonia associada a infecção pelo p-H1N1 (170), os resultados deste estudo não foram validados em outras publicações.

Desta forma, apesar de inúmeras publicações relacionados ao pH1N1, existe uma quantidade considerável de informações que ainda é emergente. Além disso, muitas questões permanecem sem resposta, incluindo o possível papel dos índices de gravidade de PAC e escores de triagem nestes pacientes.

2. OBJETIVOS

- Descrever a frequência de infecção pelo p-H1N1-vírus em pacientes adultos internados por mais de 24 horas por pneumonia em um hospital terciário durante período de epidemia.
- Comparar características clínicas e laboratoriais de pacientes internados por mais de 24 horas com pneumonia associada ao p-H1N1, com pacientes com pneumonia adquirida na comunidade sem infecção pelo vírus p-H1N1.
- Avaliar escores de probabilidade diagnóstica de pneumonia associada ao p-H1N1 em comparação com a pneumonia adquirida na comunidade habitual.
- Avaliar aplicação de escores de gravidade de pneumonia em pacientes com pneumonia associada à infecção pelo vírus p-H1N1.

3. MÉTODOS

3.1 Local do estudo e comitê de ética

O estudo foi realizado no Pronto-Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, que é um hospital universitário terciário de 2200 leitos. O Instituto Central em particular apresenta de 960 a 1000 leitos com um pronto-socorro com uma média de 500 a 1000 atendimentos diários.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa Capes da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 1197/09). Neste momento já existia um projeto no pronto-socorro de coleta de dados prospectiva de pacientes com pneumonia. O termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado devido à natureza observacional do estudo.

3.2 Delineamento e população do estudo

Estudo observacional prospectivo (coorte prospectiva) avaliando pacientes consecutivos hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade, internados por mais de 24 horas, entre os dias 12 de julho e 17 de agosto de 2009, no Pronto-Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A população do estudo necessariamente apresentava 13 ou mais anos de idade, pois é um pronto-socorro de pacientes adultos. O período de estudo corresponde ao pico da epidemia de infecção pelo vírus p-H1N1 no Brasil (171). O diagnóstico de pneumonia comunitária foi realizado pelo médico assistente do paciente e baseado em pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais de infecção aguda do sistema respiratório inferior: tosse, expectoração, falta de ar, dor no peito, achados focais no exame físico do tórax, e manifestações sistêmicas (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgia e temperaturas superiores a 37,8°C). Os pacientes do estudo tiveram o diagnóstico de pneumonia confirmado por radiografia de tórax, avaliada por dois médicos independentes. Foram excluídos pacientes que presumivelmente apresentavam pneumonia nosocomial, definida por pneumonia adquirida 48 a 72 horas após a admissão, com uso de antibióticos em ambiente hospitalar nos últimos 30 dias ou com internação nos últimos 30 dias por mais de 48 horas, exceto este critério e idade não houve outros critérios de exclusão.

A revisão dos prontuários médicos foi realizada de forma sistemática pelo menos uma vez ao dia, além de duas visitas médicas diárias do medico pesquisador no Pronto-Socorro do HCFMUSP durante o período do estudo. Médicos do próprio hospital que assistiram os pacientes do presente estudo fizeram todos os testes e procedimentos sem qualquer interferência dos pesquisadores. Todos os pacientes tiveram suas amostras de *swab* de nasofaringe ou via endotraqueal coletadas na admissão, e submetidos ao rRT-PCR, teste que foi realizado de acordo com as normas do Centro de Controle de Doenças (CDC; *Center of Diseases Control*)(172).

3.3 Variáveis analisadas

Para a coleta de dados demográficos, foi utilizados formulários padronizados representando os anexos 1 e 2, que incluiu dados relacionados com os seguintes tópicos: histórico de vacinação contra a gripe (últimos 12 meses), condições médicas subjacentes, sinais e sintomas clínicos, variáveis laboratoriais, achados radiológicos, gravidade da pneumonia através dos escores PSI, CURB-65 e SMART-COP (159,160,161) e desfechos, incluindo óbito hospitalar, internação em UTI, ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) e uso de vasopressor. Também foram coletados dados relativos a pacientes que, durante o mesmo período, foram internados por pelo menos 24 horas com infecção p-H1N1-vírus, mas não apresentaram radiografia de tórax compatível com pneumonia e apresentando outros diagnósticos como motivo de internação.

3.3.1 Variáveis demográficas

Incluindo idade, sexo, educação (dividida para análise em 8 ou mais anos e menos de 8 anos de escolaridade), estado civil (dividido em solteiro, casado, amasiado e viúvo).

3.3.2 Variáveis clínicas

Incluído as seguintes:

- vacinação prévia para influenza;
- presença de sintomas como febre (temperatura maior ou igual a 37,8 °C), mialgias, tosse, dor de garganta, diarreia, dispnéia, dor torácica, coriza, dor de garganta e expectoração;
- presença de crepitações na ausculta pulmonar;
- número de dias de sintomas antes de procurar o hospital;
- índice de massa corpórea (IMC) em kg/m²;
- disfunção renal (definida por creatinina maior que 1,5 mg/dL);
- presença de imunossupressão (definida por doença imunossupressora como SIDA, uso de drogas imunossupressoras como quimioterápicos e corticosteroides em doses imunossupressoras);
- frequência cardíaca na admissão;
- frequência respiratória na admissão;
- saturação de oxigênio avaliada por oximetria;
- pressão arterial sistólica;
- pressão arterial diastólica;
- índice de choque em pacientes com infecção pelo vírus p-H1N1 2009.

O índice de choque é definido pela frequência cardíaca em batimentos por minuto maior que pressão arterial sistólica em mmHg.

3.3.3 Variáveis laboratoriais

Incluindo as seguintes:

- DHL(U/L);
- CPK (U/L);
- leucócitos (cels/mm³);
- linfócitos (cels/mm³);
- plaquetas (cels/mm³);
- PaO₂ (mmHg);
- gradiente alvéolo-arterial;

- pH sérico (U);
- albumina (g/dL);
- PCR (mg/dL);
- ureia (mg/dL);
- creatinina (mg/dL);
- hematócrito (%);

3.3.4 Escore de preditores de pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1

Utilizamos os sintomas do escore proposto por Bewick e colaboradores já citado (170) que inclui as seguintes variáveis: febre, infiltrado bilateral, ausência de confusão mental, leucócitos menores que 12.000 cels/mm³ e idade menor que 65 anos de idade.

3.3.5 Escores de gravidade para pneumonia adquirida na comunidade:

Foram utilizados os seguintes escores de gravidade para pneumonia:

- O PSI (159) que inclui as seguintes variáveis:
 - Idade;
 - presença de comorbidades;
 - frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto;
 - temperatura maior que 40 °C ou menor que 35 °C;
 - pH menor que 7,35;
 - ureia sérica maior que 30 mg/dL;
 - concentração de sódio menor que 130 mEq/L;
 - padrão de imagem radiográfico ou tomográfico.

O escore atribui 5 classificações de risco conforme a pontuação, PSI de I a V, os pacientes do grupo V são em consenso considerados para internação em UTI; enquanto pacientes do grupo III e IV são considerados candidatos para internação hospitalar. Os pacientes do grupo I e II, em teoria, poderiam receber alta hospitalar e são considerados de baixo risco. Avaliamos em nosso grupo, considerando escore

PSI IV e V, como indicações de internação em UTI, portanto de alto risco e Grupo 3 como moderado risco.

- O CURB-65 (160) inclui as seguintes variáveis:
 - confusão mental;
 - ureia acima de 30 mg/dL;
 - frequência respiratória acima de 30 incursões por minuto;
 - pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg;
 - idade maior que 65 anos.

O escore é determinado conforme o número de variáveis positivas. Pacientes com escore 0 e 1, em consenso, são considerados como indicação de tratamento ambulatorial; enquanto os pacientes do grupo 2 deveriam ser internados e pacientes com 3 ou mais variáveis são considerados como indicação de internação em UTI. Consideramos para análise, que a partir de 2 variáveis teríamos indicação de internação em UTI, portanto sendo considerado alto risco.

O SMART-COP (161) inclui as seguintes variáveis:

- pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg (2 pontos);
- envolvimento multilobar (1 ponto);
- albumina menor que 3,4 mg/dL (1 ponto);
- frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto (1 ponto);
- frequência cardíaca maior que 124 batimentos por minuto (1 ponto);
- confusão mental (1 ponto);
- saturação de oxigênio abaixo de 90% (2 pontos);
- pH arterial menor que 7,35 (2 pontos).

Pacientes com 3 ou mais pontos apresentaram forte correlação com a necessidade de suporte ventilatório e drogas vasopressoras (161); consideramos como indicação de internação em UTI um escore igual ou maior a 3 pontos, representando estes pacientes o grupo de moderado a alto risco.

O STSS foi utilizado em sua versão simplificada (167) e atribui um ponto a cada fator sendo composto de:

- frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto;
- índice de choque maior que 1;
- saturação arterial de oxigênio (SaO₂) menor que 90%;
- estado mental alterado;
- idade maior que 65 anos.

A presença de três ou mais variáveis é indicativa de necessidade de internação em UTI, nós consideramos para motivo de análise como duas variáveis como sendo preditor de internação em UTI.

3.3.6 Desfechos clínicos

Incluindo os seguintes:

- letalidade intra-hospitalar;
- internação em unidade de terapia intensiva;
- uso de droga vasoativa;
- necessidade de ventilação mecânica ou ventilação não invasiva;
- evolução para disfunção renal em paciente sem história prévia de alteração da função renal; disfunção renal definida por níveis de creatinina iguais ou maiores que 1,5 mg/dL;
- presença de disfunção renal na admissão em pacientes sem história prévia de disfunção renal;
- número de dias de internação;
- número de dias de internação em UTI.

3.4 Análise estatística

Foram calculadas estatísticas descritivas para todas as variáveis do estudo com dados expressos em medianas (com intervalo interquartil 25-75% ou faixa de variação do menor ao maior valor da amostra) para variáveis contínuas ou porcentagens (com 95% de intervalo de confiança, quando apropriado) para variáveis categóricas. Teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* foi realizado para as variáveis contínuas e determinou uma distribuição não paramétrica. Foram calculadas as taxas de letalidade intrahospitalar e as taxas de internação em UTI, para cada um dos três índices de gravidade de pneumonia (PSI, CURB-65 e SMART-COP). Foi ainda realizada uma análise univariada para letalidade intra-hospitalar, bem como para a admissão na UTI e letalidade intra-hospitalar, utilizando o teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* quando aplicável.

O teste de *Wilcoxon* ou *Kruskall-Wallis* foram aplicados para variáveis contínuas. Foram realizados modelos de regressão logística univariada e multivariada para avaliar admissão em terapia intensiva, assim como para diversos fatores potencialmente de risco para infecção pelo p-H1N1.

Calculamos ainda curvas ROC (*receiver operator characteristic curve*) como uma forma de representar a relação entre a sensibilidade e a especificidade, além da avaliação da performance de escores para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1, considerando como método ouro a RT-PCR para H1N1. Além disso, foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia para cada escore de risco utilizado.

Todos os testes estatísticos foram bicaudados, e os valores de p menores ou iguais a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise dos dados foi realizada através da utilização do *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS).

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, que durou 36 dias, 118 pacientes foram diagnosticados com pneumonia presumivelmente de comunidade, necessitando de internação por no mínimo 24 horas. O RT-PCR para o vírus p-H1N1 2009 foi realizado em 105 destes pacientes, portanto em 13 dos pacientes não foi avaliada a presença de infecção pelo p-H1N1 2009, apesar da recomendação de se testar todos os pacientes com pneumonia segundo as diretrizes da instituição e do Ministério da Saúde na época (16, 17,173).

Os motivos da não realização do teste não foram abordados sistematicamente em nossa análise e não se pode afirmar portanto se a probabilidade clínica de infecção pelo vírus p-H1N1 2009 era menor que no grupo testado.

Cento e cinco pacientes com pneumonia fizeram o teste RT-PCR para H1N1, todos estes pacientes foram inicialmente tratados empiricamente com antibiótico conforme a prescrição do médico responsável, o que na maioria das vezes incluiu dois antibióticos com cefalosporina de terceira geração e um macrolídeoalem de oseltamivir 75 mg a cada 12 horas por via oral ou por sonda nasointestinal como anti-viral. O oseltamivir foi descontinuado nos pacientes em que o resultado RT-PCR para H1N1 foi negativo conforme o julgamento do médico responsável.

4.1 Características clínicas e demográficas

Entre os pacientes com pneumonia testados através do RT-PCR verificamos que 53 pacientes apresentavam RT-PCR positivo para p-H1N1 2009, formando o grupo p-H1N1 positivo e 52 pacientes com RT-PCR negativo, formando o grupo p-H1N1 negativo ou como denominaremos grupo pneumonia adquirida na comunidade habitual (PAC), portanto a frequência de p-H1N1 como etiologia de pneumonia foi de 50,8%, incidência portanto surpreendentemente alta de infecção pelo p-H1N1 considerando que foi um grupo em que incluiu quase todas as pneumonias internadas no serviço de emergência no período e não um grupo pré-selecionado de alta probabilidade de infecção pelo H1N1. As características clínicas destes pacientes podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos 105 pacientes avaliados no pronto-socorro HC/FMUSP durante período de 12 de junho a 17 de agosto de 2009.

Características	p-H1N1	PAC	Total	p
Idade mediana (anos)	43 (29-54)	50 (32-67)	44 (31-58)	0,02
Sexo Masculino (%)	41,5	61,5	51,4	0,04
Crepitações (%)	41,5	67,3	54,3	0,01
Febre (%)	92,5	55,8	74,3	<0,001
Mialgias (%)	45,3	26,9	36,2	0,05
Dor torácica (%)	20,8	28,8	24,8	0,34
Coriza (%)	77,4	26,9	52,4	< 0,001
Dor de garganta (%)	37,7	11,5	24,8	0,002
Tosse (%)	88,7	90,4	89,5	0,77
Expectoração (%)	24,5	36,5	30,48	0,18
Dispneia (%)	69,2	83,0	76,2	0,09
Confusão (%)	0	26,9	13,3	< 0,001
Obesidade (%)	33,33	13,3	21,43	0,03
Comorbidades (%)	62,3	87,5	73,5	0,01
Imunossupressão (%)	26,4	51,9	38,4	0,01
Vacinação influenza (%)	10	20	15,4	0,27
Tempo de sintomas na admissão (dias)	5 (3-7)	4 (2-6,5)	4 (2-7)	0,69

A idade mediana foi de 43 anos no grupo p-H1N1 e 50 anos no grupo PAC, esta diferença apresentou significância estatística. A pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1 2009 acometeu significativamente mais mulheres, correspondendo a 58,5% dos pacientes comparado ao grupo PAC, em que apenas 39,5% dos pacientes eram mulheres, deve-se salientar que pneumonias, na maioria dos estudos, acometem homens e mulheres em geral na mesma proporção (159), portanto o acometimento preferencial de mulheres observado na infecção pelo p-H1N1 2009 parece ser uma característica específica destes pacientes, não houve

diferença entre os dois grupos em relação ao estado civil e anos de educação. Vacinação para influenza não foi diferente entre os dois grupos apesar da diferença de idade e foi muito baixa em ambos os grupos, estes índices baixos de vacinação embora a princípio possam ser surpreendentes são similares a de outros estudos na literatura (145).

O estudo avaliou ainda presença de achados clínicos como febre, crepitações na ausculta respiratória, confusão mental entre outros achados presentes na história ou exame clínico na admissão para verificar diferenças na apresentação entre os dois grupos. A presença de crepitações ocorreu em 41,5% dos pacientes com infecção pelo vírus p-H1N1 comparado a 67,3% do grupo PAC diferença esta com significância estatística, e compatível com achados da literatura. Entre pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009 a presença de febre, mialgias, dor de garganta e coriza foram significativamente mais comuns que no grupo PAC como podemos observar na tabela 1. Por outro lado confusão mental foi mais frequente na ausência de infecção pelo p-H1N1. Por sua vez expectoração, ocorreu em 24,5% dos pacientes do grupo p-H1N1 e em 36,5% dos pacientes do grupo PAC, esta diferença sem significância estatística. Não houve diferenças entre os dois grupos ainda quanto a presença de dispneia, dor torácica e tosse. Podemos verificar que febre foi muito frequente no grupo p-H1N1 ocorrendo em 49 de 53 pacientes ou 92,45% da amostra, um achado portanto que em nossa amostra foi mais comum que nos grupos do México no início da epidemia, mas compatível com achados de outros trabalhos principalmente as séries de caso norte-americanas (111-113). Coriza e dor de garganta ocorreram em 77,4% e 37,7% respectivamente dos pacientes com infecção pelo H1N1 respectivamente comparados a 26,9% e 11,5% dos pacientes do grupo PAC respectivamente. Por sua vez diarreia, que foi um sintoma relativamente comum em outras séries, ocorreu em apenas 2 dos pacientes com infecção pelo p-H1N1. O tempo de início dos sintomas até a admissão no hospital, foi similar em ambos os grupos, sendo de 5 dias no grupo p-H1N1 positivo comparado a 4 dias no grupo PAC.

Alguns dados foram similares nos dois grupos como pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e frequência respiratória que na admissão foram praticamente iguais nos dois grupos. A frequência cardíaca e respiratória foram relativamente altas em ambos os grupos, mas isto seria esperado considerando que são pacientes que foram internados devido pneumonia.

Avaliamos ainda achados associados às duas condições como condições médicas associadas, imunossupressão, obesidade, entre outras variáveis.

Obesidade, definida por índice de massa corpórea maior que 30 kg/m², ocorreu em 33,3% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo e 13,3% dos pacientes do grupo p-H1N1 negativo, esta diferença apresentou significância estatística e foi coincidente com os dados de outros estudos que sugeriam associação de obesidade e infecção pelo p-H1N1 2009. Imunossupressão, por sua vez foi duas vezes mais frequente no grupo de pacientes sem infecção pelo p-H1N1, este fato se deve ao maior número de condições médicas associadas no grupo PAC, neoplasia, por exemplo, era condição associada em 7 pacientes deste grupo em comparação com apenas 1 paciente do grupo p-H1N1.

O grupo p-H1N1 2009 apresentou menos frequentemente condições médicas associadas, estas ocorrendo em 62,3% dos casos, comparados a 87,5% dos pacientes no grupo p-H1N1 negativo que apresentaram condições médicas associadas. Um total de 39 co-morbidades significativas existiam no grupo p-H1N1 positivo (pacientes apresentando de 1 a 2 co-morbidades) comparado a 57 co-morbidades no grupo PAC (pacientes apresentando de 1 a 3 co-morbidades), esta diferença com significância estatística. Para efeito de análise, gestação foi considerada uma condição médica associada, esta decisão apesar de controversa apresenta concordância com os outros estudos que também classificam gestação como co-morbidade em pacientes com infecção pelo p-H1N1 (118,145).

Gestação e pacientes transplantados renais eram as duas condições médicas associadas mais comuns no grupo p-H1N1 positivo com 5 pacientes cada um, ainda houve um paciente no grupo p-H1N1 positivo com transplante de medula óssea, por outro lado foi surpreendente notar que apenas 1 paciente do grupo p-H1N1 apresentava SIDA como condição médica associada, ainda assim no caso particular desta paciente, houve uma passagem prévia no Hospital das Clínicas com quadro febril e de sintomas respiratórios, sendo avaliada e dispensada após várias horas com RT-PCR negativo para H1N1, esta paciente retornou 5 dias após com pneumonia e infecção confirmada pelo vírus H1N1 o que leva a possibilidade de aquisição nosocomial do quadro. Entre os pacientes transplantados renais com infecção pelo p-H1N1 houve apenas uma internação em UTI e nenhuma morte, portanto este subgrupo de pacientes que potencialmente poderia ter evolução desfavorável apresentou prognóstico relativamente bom.

As condições médicas associadas mais frequentes no grupo PAC incluíram neoplasias, diabetes, hipertensão arterial, SIDA, cardiopatias e pacientes transplantados renais. SIDA por exemplo era presente em 6 pacientes do grupo PAC, a distribuição destas condições médicas associadas em ambos os grupos

pode ser observada no gráfico 1 e 2.

Gráfico 1 – Distribuição das comorbidades clínicas prévias no grupo p-H1N1

Gráfico 2 – Distribuição das comorbidades clínicas prévias no grupo PAC

4.2 Achados laboratoriais

Para análise foram consideradas as variáveis obtidas na admissão hospitalar. Em nosso estudo pelo menos 85% dos pacientes tinham dosada cada uma destas variáveis em cada um dos grupos, a exceção foi a PaO_2 , pH arterial e gradiente alvéolo-arterial que foram dosados na admissão em 79,1% dos pacientes. Não houve diferença entre os dois grupos, em relação ao número de leucócitos, plaquetas e linfócitos como podemos observar na tabela 2. Linfopenia, utilizando como definição número de linfócitos menor que 1500 cels/mm^3 , foi observada em 73,58% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo em comparação com 69,23% dos pacientes do grupo p-H1N1 negativo, portanto tivemos valores semelhantes em ambos os grupos.

Trombocitopenia, também foi descrita em associação com infecção pelo vírus H1N1, porém em nosso estudo apenas 24,53% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo apresentaram plaquetopenia, comparado com 23,53% dos pacientes do grupo PAC, utilizamos como definição de plaquetopenia contagem menor que $150.000 \text{ céls/mm}^3$. Apesar dos achados de alguns estudos os valores de CPK foram similares em ambos os grupos, sendo que 31,92% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo apresentaram CPK aumentada comparado a 12,2% do grupo PAC, Aumentos de CPK com valores acima de 1000 u/l ocorreram em 7 pacientes do grupo p-H1N1 positivo e em 2 pacientes do grupo PAC. Os valores séricos de LDH estavam disponíveis em 49 dos pacientes no grupo com pneumonia-H1N1 e em 47 pacientes do grupo p-H1N1 PAC, podemos observar elevação da LDH em 88,7% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo, em comparação com 50% dos pacientes do grupo PAC, os valores do LDH foram, portanto significativamente maiores no grupo p-H1N1 2009 com valores de 679 U/L comparado a 488 U/L, esta diferença com significância estatística. Valores acima de 1000 U/L da LDH foram observados em 16 pacientes do grupo p-H1N1 e em 5 pacientes do grupo PAC, de forma que apesar das diferenças entre os dois grupos nos valores de LDH é difícil diferenciar os dois grupos pelos valores de LDH isoladamente. Houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos níveis de PCR, sendo estes, menores no grupo p-H1N1. A pressão arterial de oxigênio foi menor no grupo p-H1N1, mas esta diferença não alcançou significância estatística. O gradiente alvéolo-arterial e albumina por sua vez foram maiores no grupo p-H1N1 também sem diferença com

significância estatística, não houve ainda diferença em relação ao pH sérico e creatinina sérica entre os dois grupos.

Tabela 2 – Comparação entre os dois grupos: p-H1N1 e PAC em relação a resultado de exames laboratoriais e de imagem

Exames complementares	p-H1N1	PAC	Total	p
Infiltrado bilateral (%)	75,5	25	50,5	< 0,001
Leucócitos (cels/mm ³)	7176 (4625-9680)	7600 (5570-15100)	7155 (5067-10842)	0,07
Linfócitos (cels/mm ³)	1100 (650-1500)	850 (400-1515)	1000 (500-1500)	0,19
Plaquetas (cels/mm ³)	180,000 (150,000-225,500)	200,000 (96,000-292,000)	187,000 (133,750-267,750)	0,66
CPK (U/L)	119 (55-243)	78 (37-149)	99 (44-236)	0,07
LDH (U/L)	679 (518-1231)	488 (374-708)	555 (446-934)	< 0,001
PCR (mg/dL)	73 (20-104)	114 (83-185)	101 (39-159.4)	0,01
Creatinina (mg/dL)	0.86 (0.63-1.41)	1.1 (0.63-1.79)	0.98 (0.63-1.49)	0,24
PaO ₂ (mmHg)	56 (44-65)	60 (53-70)	58 (49-70)	0,058
Albumina (g/dL)	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,08
Gradiente alvéolo-arterial	38,6 (33,1-44,2)	33,1 (28,1-38,1)	35,8 (33,3-44)	0,14
pH arterial	7,39 (7,16-7,45)	7,40 (7,35-7,40)	7,40 (7,20-7,42)	0,34

4.3 Achados radiológicos

Como esperado em uma infecção viral, o infiltrado associado a pneumonia com infecção pelo p-H1N1 foi bilateral em 75,5% dos casos, comparado apenas 25% dos casos nos pacientes do grupo p-H1N1 negativo como mencionado na tabela 2. Os padrões de acometimentos no caso da infecção pelo vírus p-H1N1 2009 foram múltiplos, as tomografias revelaram principalmente opacidade em vidro despolido e consolidações alveolares, entremeados de parênquima pulmonar

normal. Ocorreram três episódios de pneumotórax nos pacientes internados com infecção pelo p-H1N1 2009 após manobras de recrutamento de ventilação mecânica.

Dois exemplos interessantes de acometimento radiográfico podem ser vistos a seguir:

A imagem número 1 refere-se a uma paciente do sexo feminino de 29 anos de idade, sem co-morbididades, com quadro respiratório febril de cinco dias, com infiltrado difuso bilateral. A imagem 2 relaciona-se a sua tomografia realizada alguns dias após com achados de infiltrado em vidro fosco, consolidação e parênquima normal e ainda um dreno torácico colocado devido a pneumotórax secundário à ventilação mecânica.

A imagem 3 refere-se ao caso de uma paciente gestante de 34 anos de idade, sem outros antecedentes, com quadro gripal de 7 dias, com piora progressiva há 2 dias.

A radiografia mostra novamente um infiltrado difuso com predomínio em bases e a tomografia desta paciente representa a imagem 4 mostrando uma imagem com novamente infiltrado fosco e consolidações entremeando parênquima normal, ambas as pacientes evoluíram para óbito.

Imagem1 – Paciente de 29 anos de idade, sexo feminino com infiltrado bilateral difuso

Imagem 2 – Tomografia da mesma paciente com infiltrado em vidro fosco, associado a consolidações e áreas de parênquima normal, paciente ainda com dreno torácico após pneumotórax que apareceu durante a ventilação mecânica invasiva

Imagem 3 – Gestante de 34 anos de idade com infiltrado difuso predominante em bases

Imagem 4 – Tomografia da paciente da imagem 3 com infiltrado difuso em vidro fosco entremeado de parênquima normal

4.4 Variáveis e escores associados com a probabilidade do diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1

Observando alguns dos achados clínicos que foram associados com pneumonia associada a infecção pelo p-H1N1 realizamos uma regressão logística univariada e posteriormente multivariada, encontramos que coriza e infiltrado bilateral foram associados a infecção pelo p-H1N1 com razão de chances ou oddsratio de 6 e 11 vezes respectivamente, como podemos observar na tabela 3, os outros achados perderam a significância após a análise multivariada.

O nosso estudo teve confirmação diagnóstica laboratorial da infecção pelo p-H1N1 em todos os pacientes, assim não houve divisão de pacientes em grupos com provável infecção pelo p-H1N1 e infecção confirmada pelo H1N1 como ocorreu em outros estudos, ainda assim considerando que em situações de epidemia a importância de selecionar em que pacientes testar para a infecção pelo H1N1 consideramos o efeito de dois escores para definir probabilidade de infecção pelo H1N1. O primeiro escore que consideramos para este propósito foi o desenvolvido pela *Winthrop-University*, este escore foi utilizado em pacientes com provável influenza com pneumonia que tiveram teste rápido negativo para influenza, utilizando como critérios linfopenia relativa, mialgia intensa, aumento de CPK e

trombocitopenia para definir probabilidade de infecção pelo p-H1N1 (169). Considerando que apenas 24,5% dos pacientes do grupo p-H1N1 positivo apresentavam plaquetopenia, 45,3% apresentavam mialgias e 31,9% apresentavam CPK aumentada a performance deste escore ficou prejudicada e por este motivo descartamos o seu uso.

Tabela 3 – Estimativas de risco (razão das chances) de paciente apresentar pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1 comparada a PAC na análise multivariada

Variável	razão de chances (odds ratio)	p	IC 95%
Coriza	6,08	0,005	1,72-21,52
Ausência de crepitações	1,37	0,57	0,45-4,19
Dor de garganta	1,76	0,44	0,43-7,23
Idade <65 anos	2,68	0,32	0,39-18,34
Infiltrado bilateral	11,08	<0,001	3,48-35,20
Febre	3,62	0,08	0,83-15,81

Bewick e colaboradores por sua vez utilizaram outro escore, que já descrevemos anteriormente, este escore no estudo original apresentava uma razão de verossimilhança positiva alta para pneumonia associada ao H1N1 quando os pacientes apresentavam escores de 4 e 5, já quando os escores eram de 0 e 1 existia alta probabilidade da pneumonia não ser associada a infecção pelo influenza H1N1. Aplicamos este escore em nossa amostra e verificamos que todos os pacientes com infecção pelo H1N1 apresentaram escore de pelo menos 3, e 50 dos 53 pacientes apresentaram escore 4 ou 5, por outro lado 17 pacientes do grupo p-H1N1 negativo também apresentaram escore de 4 ou 5 o que diminui a acurácia do escore, verificamos a distribuição dos pacientes conforme pontuação no escore de Bewick e grupo PAC ou p-H1N1 na tabela 4.

Considerando para análise que valores de 4-5 são considerados positivos para pneumonia associada ao p-H1N1 e escores de 0-1 indicativos de pneumonia adquirida na comunidade sem infecção pelo p-H1N1 calculamos sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para infecção pelo p-H1N1, estes resultados estão na tabela 5. Podemos observar que a

sensibilidade do escore 4-5 para pneumonia associada ao p-H1N1 foi de 94,34%, especificidade por sua vez foi de 67,3% pois 17 pacientes do grupo p-H1N1 negativo tiveram escores altos, por outro lado o VPN foi de 92,11% e o VPP por sua vez foi de 74,63% com acurácia de 80,96%. Os escores 4-5 teste em nossa amostra apresentaram razão de verossimilhança positiva de 2,89 (IC95%: 1,94-4,29) e negativa de 0,08 (IC95%: 0,03-0,26), por outro lado considerando o escore de 0-1 como indicativo de pneumonia sem infecção pelo p-H1N1 observamos que nenhum paciente com infecção pelo p-H1N1 positivo apresentou escore de 0-1 o que torna a razão de verossimilhança positiva para PAC uma tendência ao infinito como podemos observar na tabela 5, mas mesmo no grupo PAC apenas 10 pacientes tiveram escore de 0 ou 1. Os cálculos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN considerando escores 0-1 de Bewick para PAC também estão sumarizados na tabela 5, podemos ver que o escore teve alta especificidade, mas sensibilidade baixa.

Para efeito de análise ainda utilizando o escore de Bewick dividimos os grupos também em escores de 0-2 como provável pneumonia sem associação com infecção pelo p-H1N1 representando portanto o grupo PAC e escores 3-5 como grupo de provável pneumonia associada ao p-H1N1, a sensibilidade e VPN dos escores 3-5 para pneumonia associada ao p-H1N1 foi de 100%, porém os valores de especificidade e VPN não foram satisfatórios como podemos observar na tabela 6, por outro lado os escores de 0-2 tiveram especificidade e valor preditivo positivo de 100% para PAC mas com sensibilidades e VPN inadequados como podemos observar na mesma tabela.

Utilizando os dados de nosso trabalho e objetivando a criar uma ferramenta com possibilidade de uso clínico, procuramos achar variáveis clínicas com correlação com o diagnóstico de pneumonia associada a infecção pelo vírus p-H1N1 em nosso trabalho, utilizamos para esta ferramenta as que pareceram mais promissoras incluindo algumas utilizadas no escore de Bewick, as variáveis incluíram a presença de febre, infiltrado bilateral, idade menor que 65 anos de idade e presença de coriza. Consideramos um escore positivo para pneumonia associada ao p-H1N1 quando este escore for maior ou igual a 3, encontramos que este escore teve uma sensibilidade de 90,57%, portanto um pouco inferior ao escore de Bewick, mas com especificidade maior de 73,08% sendo portanto um escore um pouco mais balanceado, a performance deste escore, que referiremos como escore de Bewick modificado, pode ser avaliada em maiores detalhes na tabela 7.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1 conforme o escore de Bewick

Escore Bewick	p-H1N1 positivo/ total pacientes (% p-H1N1)
0	0/4 (0%)
1	0/6 (0%)
2	0/9 (0%)
3	3/19 (15,79%)
4	20/33 (60,6%)
5	30/34 (88,2%)

Tabela 5 – Desempenho do escore de Bewick para diagnóstico de p-H1N1 e PAC usando o ponto de corte 0-1 para diagnóstico de PAC e 4-5 para pneumonia associada ao p-H1N1

Bewick	PAC (escore 0-1)	p-H1N1 (escore 4-5)
Sensibilidade (%)	19	94,34
Especificidade (%)	100	67,31
VPP (%)	100	74,63
VPN (%)	44,21	92,11
Razão de verossimilhança positiva	∞ +	2,89 (1,94-4,29)
Razão de verossimilhança negativa	0,81 (0,71-0,93)	0,08 (0,03-0,26)

Tabela 6 – Performance do escore de Bewick para diagnóstico de PAC e pneumonia associada ao p-H1N1 com divisão dos grupos em escore 0-2 e 3-5

Bewick	PAC (escore 0-2)	p-H1N1 (Escore 3-5)
Sensibilidade (%)	36,54	100%
Especificidade (%)	100	36,54%
VPP (%)	100	61,63
VPN (%)	38,37	100%
Razão de verossimilhança positiva	$\infty +$	1,58 (1,27-1,93)
Razão de verossimilhança negativa	0,63 (0,52-0,78)	0,00

Tabela 7 – Desempenho do escore de Bewick modificado para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1

Bewick Modificado	Pneumonia associada ao p-H1N1 (escore 4-5)
Sensibilidade (%)	90,57
Especificidade (%)	73,08
VPP (%)	77,42
VPN (%)	88,37
Razão de verossimilhança positiva	3,36 (2,13-5,31)
Razão de verossimilhança negativa	0,13 (0,06-0,30)

Quando comparamos o desempenho do escore de Bewick e Bewick modificado, observamos que a acurácia do escore modificado foi de 81,9% um pouco superior ao do escore Bewick, utilizando ainda curvas (ROC) para comparar os dois escores verificamos que a área sobre a curva do escore de Bewick foi de 0,68, enquanto utilizando o escore modificado esta área é de 0,82, portanto o escore modificado tem melhor desempenho, podemos ver a curva ROC para ambos os escores no gráfico 3 e 4.

Gráfico 3 – Curva ROC para escore de Bewick para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1

Gráfico 4 – Curva ROC para diagnóstico de pneumonia associada ao p-H1N1 utilizando o escore modificado

4.5 Desfechos

Os pacientes do grupo p-H1N1 apresentaram o desfecho combinado mortalidade intra-hospitalar ou internação em UTI em 50,94% dos casos, com este mesmo desfecho ocorrendo em 46,2% das pessoas no grupo PAC, não ocorrendo diferenças significativas do ponto de vista estatístico entre os dois grupos. Ocorreram cinco mortes no grupo p-H1N1 positivo e em nove pacientes do grupo PAC, também sem diferença estatística significativa (Tabela 8).

Tabela 8 – Desfechos clínicos nos pacientes nos grupos p-H1N1 e PAC

Desfechos	Pneumonia p-H1N1(%)	PAC (%)	Total (%)	p
Uso de vasopressores	10 (18,9)	13 (25%)	23 (21,9)	0,45
Ventilação mecânica invasiva	17 (32,1)	18 (34,6)	35 (33,3)	0,78
Injúria renal na admissão	7 (13,2)	13 (25)	20 (19)	0,12
Injúria renal na evolução	14 (26,4)	9 (18,4)	23 (22,5)	0,33
Letalidade hospitalar	5 (9,4)	9 (17,3)	14 (13,3)	0,24
Admissão em UTI	27 (50,94)	24 (46,2)	51 (48,57)	0,49
Dias de internação	6 (6,2-11,07)	7 (6,45-12,69)	-----	
Dias em UTI	4,5 (4,57-10,57)	8 (5,89-12,86)	-----	0,18

Devemos acrescentar que todos os pacientes que evoluíram para óbito foram internados em UTI, assim quando falarmos em internação em UTI necessariamente estamos incluindo os pacientes que morreram. Entre pacientes sem história prévia de disfunção renal encontramos que alteração da função renal ocorreu em 13,2% dos pacientes do grupo p-H1N1 e em 25% dos pacientes do grupo PAC, não houve significância estatística nesta diferença. Em pacientes com função renal normal na

admissão 14 desenvolveram disfunção renal no grupo p-H1N1 positivo e em 9 pacientes do grupo PAC. Outros desfechos avaliados incluindo uso de droga vasopressora, desenvolvimento de insuficiência renal não tiveram diferença estatística significativa e podem ser observados com mais detalhes na 8. O número de dias internados foi similar entre os dois grupos e suas medianas foram de 6 e 7 dias, já a mediana do tempo de internação em UTI foi de 4,5 dias no grupo p-H1N1 positivo e 8 dias no grupo PAC sem diferença significativa também, os desfechos nos dois grupos podem ser observados comparativamente na tabela 8. Apesar das diferenças observadas na apresentação clínica, variáveis clínicas e laboratoriais entre os dois grupos podemos observar que o prognóstico foi semelhante nos dois grupos apesar da ideia difundida e até mesmo corroborada em alguns estudos que os pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009 poderiam ter prognóstico desfavorável, este não foi o caso em nossa amostra.

4.6 Achados associados com maior risco de internação em UTI

Utilizando as variáveis que mostraram diferença entre os grupos p-H1N1 e PAC, procuramos ver se estas mesmas variáveis também tinham relação com risco de internação em UTI.

Uma análise univariada e posteriormente multivariada foi realizada para avaliar esta associação com risco de internação em UTI na amostra combinada de pacientes com pneumonia incluindo os pacientes do grupo p-H1N1 positivo e PAC. Foram utilizadas em nosso modelo um total de 10 variáveis e os seus resultados podem ser vistos na tabela 9. Os dados foram classificados como acima ou abaixo da mediana, podemos observar que a PaO_2 abaixo de 58 mmHg foi associado a um risco de 6,7 vezes maior de internação em UTI na análise univariada e de mais de 18 vezes na análise multivariada demonstrando uma forte associação com risco de internação em UTI. Os níveis de albumina sérica menores que 3,0 g/dL foram associados com um risco aumentado de internação em UTI de 4 vezes na análise univariada e com uma associação ainda maior na análise multivariada com risco próximo a 8 vezes maior de internação em UTI.

Idade, sexo, infecção pelo H1N1, obesidade, PCR e infiltrado bilateral não tiveram na amostra combinada nenhuma relação com aumento de risco de internação em UTI. O aumento de DHL na análise univariada estava associado a aumento de 3 vezes no risco de internação em UTI, associação sem significância estatística e que se tornou ainda mais fraca na análise multivariada.

Foi surpreendente verificar que a PCR não foi uma variável com risco aumentado de internação em UTI, o dado era disponível na admissão em 50 dos 53 pacientes com infecção pelo p-H1N1 e 47 pacientes do grupo pneumonia adquirida na comunidade, assim a perda de dados é uma causa improvável da ausência desta diferença, não foi realizada análise das dosagens de PCR em outros dias além da admissão, de forma que a evolução dos níveis de PCR como fator prognóstico não foi avaliada em nosso estudo.

Tabela 9 – Análise univariada e multivariada de preditores de risco de internação para internação em UTI no grupo de 105 pacientes internados em UTI no período de 12 de julho a 17 de agosto de 2009

Preditores	Análise univariada RC (IC 95%)	p	Análise multivariada RC (IC 95%)	p
Idade > 44 anos	1,21 (0,58-2,60)	0,63	0,180 (0,02-1,34)	0,10
Sexo feminino	0,61 (0,28-1,31)	0,21	0,55 (0,10-3,19)	0,51
Comorbidades	1,05 (0,44-2,53)	0,92	2,92 (0,30-28,48)	0,36
p-H1N1 positivo	1,31 (0,61-2,81)	0,49	0,93 (0,06-14,97)	0,96
Obesidade	1,25 (0,47-3,36)	0,65	2,28 (0,18-28,48)	0,52
Infiltrado bilateral	0,71 (0,33-1,53)	0,38	0,81 (0,13-5,15)	0,83
LDH > 555 U/L	3,22 (1,39-7,45)	0,07	6,33 (0,59-68,08)	0,13
PCR > 101 mg/dL	0,81 (0,37-1,81)	0,61	0,25 (0,03-1,82)	0,17
PO ₂ ≤ 58 mmHg	6,71 (2,43-18,55)	<0,001	16,41 (1,95-37,9)	0,01
Albumina < 3 g/dL	4,09 (1,62-10,35)	0,003	7,98 (1,12-56,66)	0,04

Analizamos posteriormente os fatores de risco para internação em UTI dividindo os pacientes nos grupos p-H1N1 e PAC utilizando as mesmas 10 variáveis que avaliamos na análise multivariada do grupo combinado, verificamos que no grupo PAC apenas a albumina demonstrou significância em relação ao risco de internação em UTI representando um aumento de 12 vezes neste risco, como podemos observar na tabela 10.

No grupo p-H1N1 positivo verificamos que valores de LDH sérico acima de 555 U/L, representou um risco 4 vezes maior de internação em UTI, a PO₂ abaixo de 58 mmHg por sua vez foi associada a risco de 18 vezes maior de internação em UTI e PCR acima de 101 mg/dL representou risco 3 vezes maior de internação em terapia intensiva embora esta última variável não tenha alcançado significância estatística, outros fatores incluindo níveis de albumina abaixo de 3,0 g/dL não apresentaram associação com internação em UTI, estes resultados estão sumarizados na tabela 10.

Tabela 10 – Preditores de risco para internação em UTI nos grupos p-H1N1 e PAC

Preditores	p-H1N1 (RC; IC95%)	p	PAC (RC; IC95%)	p
Idade > 44 anos	1,12 (0,38-3,66)	0,39	1,44 (0,47-4,39)	0,52
Sexo feminino	0,44 (0,15-1,44)	0,39	0,40 (0,22-2,07)	0,28
Comorbidades	0,90 (0,20-1,93)	0,91	6,00 (0,66-54,24)	0,11
Obesidade	0,47 (0,34-3,80)	0,51	1,14 (0,15-8,76)	0,90
Infiltrado bilateral	0,23 (0,30-1,09)	0,07	1,51 (0,43-5,33)	0,52
LDH > 555U/L	4,03 (1,16-14,00)	0,03	2,22 (0,65-7,64)	0,21
PCR > 101 mg/dL	3,05 (0,92-10,11)	0,07	0,23 (0,65-0,79)	0,07
PO ₂ ≤ 58 mmHg	18,33 (3,46-97,19)	0,001	2,80 (0,71-11,10)	0,14
Albumina < 3g/dL	2,57 (0,71-9,27)	0,15	12,00 (2,20-65,52)	0,004

Realizamos ainda uma comparação entre os pacientes com pneumonia e infecção pelo p-H1N1 2009 mostrando os resultados em variáveis contínuas utilizando várias variáveis clínicas e laboratoriais, podemos verificar que os valores de LDH sérico foram de 1014 U/L no grupo que necessitou de internação em UTI comparado a 553 U/L no grupo manejado fora do ambiente de terapia intensiva. A mediana dos linfócitos foi de 1000 cels/mm³ no grupo UTI comparado a 1200 cels/mm³ no grupo não internado em UTI. A PO₂ e albumina foram significativamente menores no grupo de pacientes internados em UTI e a PCR foi de 103 mg/dL no grupo UTI comparado a 42 mg/dL no grupo sem internação em UTI. As outras variáveis estudadas não demonstraram diferença estatística e parte destes resultados está expresso na tabela 11. O achado de significância da dosagem de albumina nesta análise da tabela 11 que não aparece na tabela 10 tem uma explicação simples, como os dados foram divididos em mediana da amostra combinada e a albumina foi maior no grupo p-H1N1 positivo não foi possível verificar relação de risco utilizando este ponto de corte, se utilizarmos a mediana do grupo p-H1N1 temos uma associação de risco com significância estatística.

No grupo p-H1N1 fizemos ainda comparações entre os pacientes com infecção pelo p-H1N1 que sobreviveram e que evoluíram para óbito, estes resultados são sumarizados na tabela 12. Podemos verificar que a albumina sérica foi único fator associado significativamente com mortalidade na análise univariada sendo menor entre os pacientes que morreram, nenhum outro achado foi associado com risco para morte nos pacientes H1N1 positivo e quando realizada a análise multivariada o efeito da albumina desapareceu, o que seria esperado considerando o número relativamente pequeno de mortes.

Um achado interessante ainda foi que todos os pacientes do grupo p-H1N1 positivo que evoluíram para óbito tinham PaO₂ abaixo de 70 mmHg na admissão, não se pode extrapolar muito com este dado considerando a paucidade de óbitos neste grupo, mas é mais um fator que reforça a importância do fator hipoxemia no prognóstico deste grupo em específico.

Tabela 11 – Mediana de variáveis entre pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1 2009 que necessitaram ou não de internação em UTI

Variável	Pacientes internados na UTI	Sem internação em UTI	p
Idade (anos)	38 (23-54)	43 (31-53)	0,55
Frequência respiratória	29 (26-31)	27 (24-28)	0,93
Pressão arterial sistólica	115 (109-124)	120 (113-125)	0,06
DHL (U/L)	1014 (556-1639)	553 (490-690)	<0,001
CPK (U/L)	160 (85-488)	88 (42-179)	0,07
Leucócitos (cels/mm ³)	6600 (4193-8615)	7310 (4880-10790)	0,40
Linfócitos (cells/mm ³)	1000 (525-1200)	1200 (800-1550)	0,04
PaO ₂ (mmHg)	50,8 (43,5-56,2)	71,3 (56,8-80,7)	<0,001
Albumina (g/dL)	3,3 (2,8-3,7)	3,8 (3,3-4,3)	0,02
Proteína C reativa (mg/dL)	103 (38-172)	42 (16-101)	0,01

Tabela 12 – Mediana de variáveis em pacientes com pneumonia associada à infecção pelo p-h1n1 entre pacientes que evoluíram para óbito e sobreviventes

Variável	Sobreviventes	Letalidade intra-hospitalar	p
Idade (anos)	42 (29-53)	52 (31-58)	0,43
DHL (U/L)	635 (517-1105)	1380 (619-2399)	0,06
CPK (U/L)	117 (48-243)	210 (103-2519)	0,57
Leucócitos (cels/mm ³)	7055 (4613-9815)	5680 (3520-10110)	0,64
Linfócitos (cels/mm ³)	1100 (700-1500)	800 (500-2050)	0,95
PaO ₂ (mmHg)	55,95 (46-70)	47,2 (39-61)	0,27
Albumina (g/dl)	3,7 (3,2-4,15)	3,1 (1,9-3,2)	0,03
Proteína C reativa (mg/L)	71,80 (19-139)	115 (20-354)	0,35

4.7 Escore de pneumonia

A maioria dos pacientes internados do grupo p-H1N1, quando classificados através dos escores PSI e CURB-65 apresentavam baixo risco. Considerando como baixo risco escores PSI de 1-2 e escores CURB-65 de 0-1 temos que 71,7% e 92,5% dos pacientes respectivamente foram classificados como baixo risco. Por outro lado, 60,4% dos pacientes com p-H1N1 2009 foram classificados de acordo com o escore SMART-COP apresentando pontuação igual ou superior a 3 o que representa moderado a alto risco, portanto resultados bem diferentes entre o SMART-COP e os outros dois escores.

Admissões na UTI ocorreram em 36,8% dos pacientes com um PSI com pontuação de I-II e em 49% daqueles com um CURB-65 pontuação de 0-1, enquanto que apenas 9,5% dos pacientes com uma pontuação de 0-2 no escore SMART-COP foram admitidos em UTI e nenhum destes pacientes necessitou de drogas vasopressoras ou ventilação invasiva. Podemos ainda observar que entre os pacientes com escore SMART-COP ≥ 3 , que 78,1% necessitaram de internação na UTI, sendo que 46,9% do total dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 31,3% necessitaram de vasopressores, estes resultados estão sumarizados na tabela 13. Todos os cinco pacientes que morreram tiveram uma pontuação SMART-COP igual ou maior a 3. Além disso, entre os 27 pacientes internados em UTI, 25 deles necessitaram de suporte ventilatório e em 16 pacientes foi necessário ventilação invasiva, o que demonstra que representa um grupo que realmente tinha necessidade de internação em recursos de terapia intensiva.

Tabela 13 – Desfechos clínicos no grupo p-H1N1 conforme classificação de risco da pneumonia

Desfechos	PSI-II n=38	PSI III n=11	PSI IV-V n=4	CURB-65		SMART-COP		p
				0-1 n=49	≥2 n=4	0-2 n=21	≥3 n=32	
Uso de vasopressor (%)	4 (10,5)	5 (45,5)	1 (25)	8 (16,3)	2 (50)	0	10 (31,3)	0,004
Ventilação mecânica invasiva (%)	8 (21,1)	7 (63,6)	2 (50)	15 (30,6)	2 (50)	2 (9,5)	15 (46,9)	0,004
Injúria renal na admissão (%)	6 (15,8%)	0	1 (25)	7 (14,3)	0	2 (9,5)	5 (15,6)	0,52
Injúria renal na evolução (%)	5 (13,2)	6 (54,4)	3 (75)	11 (22,4)	3 (75)	1 (4,8)	13 (40,6)	0,004
Mortalidade hospitalar (%)	2 (5,3)	2 (18,2)	1 (25)	4 (8,2)	1 (25)	0	5 (15,6)	0,06
Internação em UTI (%)	14 (36,8)	9 (81,8)	4 (100)	24 (49)	3 (75)	2 (9,5)	25 (78,1)	<0,001
Tempo de permanência hospitalar (dias)	4 (1-48)	7 (3-25)	8 (7-22)	5,5 (1-48)	6,5 (3-9)	3 (1-16)	8 (3-48)	<0,001

Em geral, o SMART-COP foi o escore que teve o melhor desempenho para prever admissão na UTI entre pacientes de alto risco (escore ≥ 3). Apresentando maior sensibilidade em relação ao PSI e CURB-65, sendo de 95,6% versus 14,8% versus 11%, respectivamente. Além disso, o SMART-COP apresentou bons resultados quanto a VPP (78%), VPN (90,5%) e acurácia (85%). Finalmente, a sua especificidade também foi satisfatória (73%). O PSI apresentou especificidade e VPP de 100%, no entanto, este escore apresentou VPN de apenas 53% e acurácia de 56,7% para prever admissão na UTI entre os pacientes classificados pelo PSI nos grupos IV e V. Embora, o CURB-65 tenha apresentado elevada especificidade (96%) e VPP (75%), apresentou performance apenas razoável quanto ao VPN (51%) e acurácia (52,8%), para prever admissão na UTI entre os pacientes classificados como de alto risco (escore ≥ 2), podemos observar as sensibilidades, especificidade, VPP, VPN e acurácia de cada um dos escores na tabela 14.

Tabela 14 – Desempenho dos diferentes escores para determinar prognóstico dos pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1

Escore	PSI	CURB-65	SMART-COP
Sensibilidade (%)	14,8	11	95,6
Especificidade (%)	100	96	73
VPP (%)	100	75	78
VPN (%)	53	51	90,5
Acurácia %	56,7	52,8	85

Os escores PSI e CURB-65 apresentaram pontuações mais baixas no grupo de pneumonia H1N1, com mediana da classificação pelo escore PSI no grupo p-H1N1 de 2 comparado a 4 no grupo PAC, não houve diferença em relação ao escore SMART-COP entre os grupos p-H1N1 e PAC. Entre os pacientes do grupo pneumonia H1N1 com uma pontuação SMART-COP ≥ 3 , 81,25% apresentaram admissão na UTI como podemos observar na Tabela 13, sendo que 53,12% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 21,87% necessitaram de

vasopressores. Os escores de risco também foram avaliados no grupo PAC, mas ocorrência de necessidade de internação em UTI não foi diferente da esperada pela literatura. A distribuição da classificação PSI em pacientes internados ou não na UTI no grupo PAC teve resultados semelhantes ao estudo de Fine e colaboradores que validou estes escores (159) como podemos observar no Gráfico 5. Avaliamos ainda, baseado nos escores CURB-65 e SMART-COP, a distribuição de casos que necessitaram de UTI e evoluíram para óbito, estes resultados estão no gráfico 6 e não apresentaram proporção superior ao que seria esperado de internação em UTI e mortalidade ao que seria esperado pela classificação de pneumonia.

Gráfico 5 – Distribuição dos casos, internações em UTI e mortalidade conforme classificação pelo escore PSI de pneumonia no grupo PAC

Gráfico 6 – Distribuição dos casos, internações em UTI e mortalidade conforme classificação pelos escores CURB-65 e SMART-COP de pneumonia no grupo PAC

4.8 Escore STSS e pneumonia associada ao p-H1N1 2009

Utilizando os dados do serviço de epidemiologia do HC, durante o mesmo período de estudo, outros 15 pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009 foram internados pelo Pronto-Socorro do ICHC, mas não apresentavam pneumonia em radiografia de tórax e seu diagnóstico final, foi entre outros desidratação, gastroenterite e traqueobronquite. O tempo de internação destes pacientes variou entre 1 e 3 dias e todos tiveram altas sem complicações.

Dados laboratoriais destes pacientes foram avaliados através de medianas. Podemos observar que os valores de CPK (U/L) foram de 61 U/L (33-135), em anos de idade foi de 31 (20-43), a contagem de leucócitos foi de $6.105\text{cél}/\text{mm}^3$ (4050-9205), a contagem de linfócitos foi de $1300\text{cél}/\text{mm}^3$ (825-1713). Além disso, a dosagem de LDH sérico estava disponível em 12 destes pacientes, todos eles apresentaram níveis de LDH no limite da normalidade (maior valor de 413 U/L e limite superior da normalidade de 480 U/L). Finalmente, nenhum dos 15 pacientes necessitaram de internação na UTI e todos sobreviveram. Por conseguinte, a ausência de pneumonia em pacientes hospitalizados p-H1N1-infectados com vírus estava associada à proteção contra a admissão na UTI e mortalidade intra-hospitalar (RC de 0,028; $p = 0,0002$).

4.9 Outras infecções associadas

Dentre os 53 pacientes com pneumonia e infecção pelo p-H1N1 2009 foram comparados a performance do escore SMART-COP e o STSS para prever necessidade de recursos de terapia intensiva. Comparativamente o SMART-COP apresentou melhor sensibilidade (92% contra 71,4%), VPN (90,5% contra 85,7%) e acurácia (85% contra 68%). Os resultados comparativos entre os dois escores podem ser observados com mais detalhes na tabela 15.

Por outro lado, a especificidade e valor preditivo positivo do STSS foi superior ao SMART-COP, indicando que estas ferramentas podem ser complementares.

Tabela 15 – Comparação entre escores STSS e SMART-COP em relação aos desfechos clínicos nos pacientes com pneumonia associada à infecção pelo p-H1N1

Escore	Desfechos				
	Uso de Vasopressor (%)	Ventilação mecânica invasiva (%)	Mortalidade hospitalar (%)	Internação em UTI (%)	Tempo médio de internação (dias)
STSS 0	-	3 (21,4)	-	2 (14,3)	3 (1-7)
STSS 1	3 (16,7)	3 (16,7)	1 (5,6)	8 (44,4)	6 (1-25)
STSS 2	3 (20)	7 (46,7)	3 (20)	12 (80)	9 (3-48)
STSS ≥ 3	4 (66,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	5 (83,3)	9 (3-28)
p	0,006	0,06	0,25	0,001	0,001
SMART-COP 0-2	-	2 (9,5)	-	2 (9,5)	4 (1-16)
SMART-COP ≥ 3	10 (31,3)	15 (46,9)	5 (15,6)	25 (78,1)	8 (3-48)
p	< 0,001	0,004	0,06	< 0,001	< 0,001

4.10 Pacientes internados por p-H1N1 2009 sem pneumonia

O estudo foi observacional e a procura sistemática de outros agentes etiológicos não foi realizada.

Hemoculturas estavam disponíveis em 44 pacientes em período de até 48 horas da internação e foram negativas em todos os casos exceto um paciente com *Streptococcus viridans* na hemocultura.

Aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar foi também obtida em 15 pacientes dentro das primeiras 48 horas de internação, e também foram negativas, com exceção de apenas um paciente com *Streptococcus sp.* em aspirado traqueal, que não foi o mesmo paciente que teve a hemocultura positiva; outro paciente com *Staphylococcus sp.*

Hemoculturas e culturas traqueais eventualmente se tornaram positivas durante a internação, mas não foram o objeto do estudo.

5. DISCUSSÃO

O foco de nosso interesse ao realizar este estudo era observar as características de pneumonias adquiridas na comunidade associadas ou não a infecção pelo p-H1N1 em um momento de epidemia por este vírus, determinando qual era a contribuição do vírus na frequência destas pneumonias, se a apresentação e características das pneumonias associadas ao p-H1N1 2009 é diferente, se existe diferença em relação ao prognóstico em relação a PAC habitual e que fatores ou instrumentos podem nos ajudar a determinar o diagnóstico e prognóstico destes pacientes. O objeto central de nossas investigações, foi portanto, pacientes com pneumonia internados no PS/ICHC durante o período da epidemia pelo vírus p-H1N1, conforme as recomendações de diretrizes institucionais e do Ministério da Saúde todos pacientes com pneumonia deveriam ser naquele momento testados para infecção pelo vírus p-H1N1, assim portanto estamos falando de um grupo de pacientes sem pré-seleção baseada na probabilidade do diagnóstico de infecção viral. Considerando estas circunstâncias verificamos que a frequência de infecção pelo p-H1N1 2009 foi surpreendentemente alta representando 50,48% dos indivíduos testados. Portanto, uma normatização de conduta em que todos os pacientes com pneumonia devam ser testados para infecção pelo vírus p-H1N1, durante os períodos de epidemia parece razoável.

As características clínicas de ambos os grupos apresentam algumas diferenças que merecem citação. O grupo PAC apresentou com maior frequência a presença de crepitações à ausculta respiratória e confusão mental. Por outro lado febre e mialgias foram mais frequentes no grupo p-H1N1. O achado clínico que consistentemente apresentou o maior poder discriminatório entre pneumonia associada ao p-H1N1 e PAC, foi o de coriza ocorrendo em 77,4% dos pacientes do grupo p-H1N1 comparado a 26,9% dos pacientes do grupo PAC. Deve-se acrescentar que coriza em nosso estudo foi mais frequente que em algumas séries (115,168), porém outros estudos mostraram o sintoma presente em mais de 80% dos pacientes (174,175). Dor de garganta, por sua vez, que é um dos critérios diagnósticos de infecção pelo p-H1N1 não acrescenta muito para diferenciação entre os dois grupos, pois apenas um dos pacientes infectados pelo p-H1N1 2009 que não apresentavam coriza apresentava dor de garganta, portanto não acrescentando poder discriminatório além do conseguido com a presença de coriza entre as duas condições. Outros achados que poderiam ter ajudado a diferenciar as duas condições como dispneia, expectoração, dor torácica não apresentaram diferença

entre os dois grupos, mostrando que são condições com dificuldade de diferenciação baseada apenas na apresentação clínica. Podemos verificar em nossa amostra que alguns pacientes em que a impressão inicial pelos achados clínicos seria de uma pneumonia sem associação com o p-H1N1 acabaram tendo confirmação laboratorial de infecção pelo vírus, enquanto outros pacientes em que a impressão inicial sugeriu pneumonia associada ao p-H1N1 acabaram tendo resultados negativos do RT-PCR.

Em nosso estudo, a idade não foi um fator de risco para complicações, ao contrário do que seria esperado em pacientes com infecção pelo vírus influenza (176), pois idade é um fator de risco tradicional nestes pacientes. Uma possível explicação para este achado é a imunidade residual ao p-H1N1 que poderia existir em muitos indivíduos nascidos antes de 1950 (177) e que possivelmente limitou o aparecimento de complicações nestes pacientes.

Entre as variáveis laboratoriais apenas PCR e LDH apresentaram diferenças significativamente estatística entre os dois grupos. Os valores de LDH foram maiores no grupo p-H1N1, no entanto, os níveis de LDH não conseguem diferenciar os dois grupos, uma vez que 50% dos pacientes no grupo PAC tinham níveis de LDH aumentado e mesmo elevações com níveis superiores a 1000 U/L são incapazes de fazer esta distinção apropriadamente. Podemos observar no entanto que em um grupo de pacientes com infecção pelo p-H1N1, mas sem pneumonia documentada, que os níveis de LDH se mantêm normais na admissão, o que sugere que o LDH pode ser um marcador de pneumonia, complicações ou gravidade em pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009. Os níveis de PCR são significativamente maiores no grupo PAC, mas pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1 internados em UTI também tiveram níveis aumentados de PCR de forma que a diferenciação entre os dois grupos se torna difícil.

Os estudos de imagem (radiografia de tórax e eventualmente tomografia de tórax) revelaram pneumonia bilateral em 75,5% dos pacientes do grupo pneumonia H1N1. Este achado é semelhante ao encontrado no estudo de Louria e colaboradores (73) e é sugestivo, mas não patognomônico, de pneumonia viral e é um fator diferencial importante entre os dois grupos.

Obesidade foi presente em um terço dos pacientes do grupo p-H1N1 e imunossupressão e condições médicas associadas foram significativamente mais frequentes no grupo PAC, ainda assim a diferença entre os dois grupos é

insuficiente para traçar distinções claras. O achado de pneumonias graves em adultos jovens sem condições médicas associadas é talvez a característica mais dramática das pneumonias associadas ao p-H1N1, nestes pacientes a probabilidade da infecção pelo p-H1N1 é intuitivamente alta e considerar o diagnóstico de infecção pelo vírus é obrigatório, porém ainda teremos muitos casos em que será impossível a distinção entre os dois grupos, nestes casos a criação de instrumentos que auxiliem os médicos a determinar probabilidade de infecção pelo vírus H1N1 é desejável.

A combinação de achados clínicos e laboratoriais tem um potencial maior para realizar a discriminação entre os dois grupos do que a utilização de variáveis clínicas isoladas. Utilizando o escore de Bewick encontramos uma ferramenta de alta sensibilidade e acurácia significativa para diferenciação entre os grupos de pneumonia associada ao p-H1N1 e a pneumonia sem associação com a infecção viral por influenza H1N1, o escore é particularmente interessante para descartar o diagnóstico de pneumonia por influenza H1N1, pois observamos que nenhum paciente do grupo p-H1N1 teve escore menor que 3, se utilizarmos o escore Bewick modificado proposto pelo nosso estudo podemos aprimorar a performance do instrumento, considerando que cada um dos escores apresenta diferentes pontos fortes é possível que estas ferramentas possam ser complementares, pois o escore de Bewick apresenta maior sensibilidade e o escore modificado por sua vez apresenta maior especificidade.

Determinado que existem características clínicas e instrumentos que diferem a pneumonia associada a infecção pelo p-H1N1 2009 da pneumonia adquirida na comunidade habitual, uma segunda pergunta é em relação ao prognóstico, se existe diferença significativa entre os dois grupos em relação ao prognóstico e que fatores estão associados a esta diferença nos dois grupos.

Podemos verificar que não houve nenhuma diferença entre os dois grupos em relação a qualquer um dos desfechos avaliados, a taxa de internação em UTI foi alta no grupo p-H1N1 representando mais da metade dos pacientes, mas não apresentou diferença com significância estatística com o grupo PAC. Outros desfechos como mortalidade hospitalar e uso de vasopressores tenderam a ocorrer mais no grupo PAC, mas novamente sem nenhuma diferença que apresentasse significância do ponto de vista estatístico, mesmo em relação a dias de internação em UTI não foi possível demonstrar diferenças, de forma que podemos concluir que

pelo menos nesta amostra, o prognóstico não parece ser modificado pela infecção pelo p-H1N1 e o alto índice de internação em UTI de pacientes com pneumonia e infecção pelo p-H1N1 2009 reflete parcialmente o espectro da alta complexidade das pneumonias admitidas em nosso serviço neste período em que houve uma taxa de admissão em UTI, combinados os dois grupos, de aproximadamente 50%. Assim apesar de alguns autores sugerirem que pneumonias associadas ao p-H1N1 2009 tenham prognóstico desfavorável em comparação com a PAC habitual, este não foi o caso em nosso estudo.

Alguns fatores foram preditivos de internação em UTI nos pacientes com pneumonia. Utilizando os dados da amostra combinada verificamos que na análise multivariada a hipoxemia e hipoalbuminemia foram fatores que implicaram em 16 e 8 vezes respectivamente maior risco de internação em UTI, estes fatores tradicionalmente já foram demonstrados como associados com piora de prognóstico em pacientes com pneumonia (173, 174) e o achado não representou nenhuma surpresa. Ao avaliarmos especificamente os achados associados ao risco de internação em UTI nos pacientes do grupo p-H1N1 verificamos que hipóxia, aumento do DHL, hipoalbuminemia e aumento da PCR foram associados a risco de internação em UTI. Destes fatores o resultado mais significativo foi o associado a hipoxemia, que representou um aumento de risco de 18 vezes de internação em UTI, em fato hipoxemia parece mesmo ser o fator mais relevante na evolução destes pacientes, podemos verificar que todos os pacientes que evoluíram para óbito no grupo p-H1N1 apresentavam PaO_2 na admissão menor que 70 mmHg. No grupo PAC apenas hipoalbuminemia foi preditiva de internação em UTI.

Níveis baixos de albumina apresentaram correlação significativa com a mortalidade no grupo de pneumonia H1N1 na análise univariada. Outros estudos têm mostrado que a albumina sérica baixa está relacionada com um pior prognóstico em pacientes com pneumonia (178,179). Este achado se perde quando se faz a regressão logística, o que era esperado considerado o número relativamente pequeno de mortes que ocorreu no grupo p-H1N1, ainda assim outros estudos deveriam avaliar a possibilidade de hipoalbuminemia ser preditora de complicações em pacientes com pneumonia associada ao p-H1N1.

O tempo desde o início dos sintomas e a admissão hospitalar por pneumonia foi de aproximadamente 5 dias no grupo p-H1N1, com uma variação entre 2 e 14 dias, este achado foi semelhante aos de outros estudos (180), o que mostra que

aparentemente existe um hiato entre o aparecimento dos sintomas e o desenvolvimento de pneumonia, se existe algum papel sobre o uso do oseltamivir nesta fase inicial da infecção pelo p-H1N1 é especulativo e não foi objeto de nosso estudo.

A coinfeção bacteriana tem sido descrita em pacientes com infecção p-H1N1 (180). Infecção por patógenos bacterianos pode chegar a 29% dos casos (123) segundo dados de um estudo. Em nossos pacientes a coinfeção não foi um achado relevante, embora esta não tenha sido avaliada sistematicamente em nossa amostra. Considerando os resultados de hemoculturas e culturas de escarros temos menos de 6% de casos de infecção bacteriana possivelmente associada no grupo p-H1N1, não foram realizados em nosso estudo exames com potencial relevante na procura de etiologia de pneumonia, como pesquisa de antígeno para pneumococo na urina entre outros exames, o que prejudica nossos resultados. A análise de infecção bacteriana associada no grupo p-H1N1 foi baseada em apenas exames colhidos na admissão hospitalar e não podemos afirmar se durante a evolução infecção secundária foi um fator relevante, é provável que exista um papel de infecção secundária nestes pacientes, pois o envolvimento pulmonar extenso e necessidade de procedimentos invasivos como ventilação mecânica facilita o aparecimento de co-infecção mas estes fatores também não foram avaliados em nosso estudo, outro problema potencial é que o uso de antibióticos previamente a coleta de culturas pode ter prejudicado os resultados das mesmas.

Escore de avaliação de pneumonias são tradicionalmente utilizados para determinar prognóstico e alocação de recursos em pacientes com pneumonias. Nossos resultados sugerem entretanto que alguns escores de gravidade em pneumonia amplamente utilizados como o PSI e o CURB-65 subestimam a gravidade de pneumonia em pacientes com infecção pelo vírus p-H1N1. Em nosso estudo, 36,84% dos pacientes do grupo pneumonia H1N1 com uma pontuação de 1-2 no escore PSI, que supostamente poderiam ser tratados ambulatorialmente, foram internados em UTI. Se utilizarmos os dados do estudo realizado por Fine e colaboradores (159) apenas 4,3% dos pacientes com uma pontuação PSI 2 teriam necessitado de internação na UTI, demonstrando a incapacidade do PSI para predizer a gravidade clínica em pacientes com pneumonia com infecção pelo p-H1N1. O mesmo problema ocorreu com o escore CURB-65, quando verificamos que admissão na UTI foi necessária para 46,8% dos pacientes do grupo pneumonia

H1N1 com pontuação de 1 ou 2, o que, de acordo com os consensos de manejo de adultos com pneumonia comunitária (181), poderiam receber alta para tratamento ambulatorial.

Um dos principais achados deste trabalho é que o escore de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade conhecido como SMART-COP tem potencialmente um papel importante na previsão de internação na UTI e mortalidade hospitalar em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia e infecção p-H1N1-vírus. O escore SMART-COP identificou corretamente a maioria dos pacientes no grupo com pneumonia-H1N1, que exigiria a admissão na UTI. Apenas dois pacientes com uma pontuação SMART-COP de 0-2 necessitaram de internação em UTI, e nenhum desses pacientes necessitaram de vasopressores e ventilação mecânica invasiva. Isso pode ser atribuído ao fato de que o escore SMART-COP inclui apenas variáveis fisiológicas, destacando entre seus critérios a presença de infiltrado multilobar ou envolvimento bilateral na radiografia de tórax, dá maior peso à hipoxemia e não incluem a idade ou insuficiência renal na admissão como critérios de gravidade. Em um estudo anterior envolvendo jovens adultos, a pontuação SMART-COP mostrou-se superior ao CURB-65 e escore PSI em prever a necessidade de ventilação mecânica ou uso de drogas vasopressoras. No entanto, mesmo no estudo de Chalmers e colaboradores, a pontuação SMART-COP iria classificar 15% dos pacientes incorretamente (161), resultados semelhantes ao que encontramos em nosso estudo. Deve-se ter em mente que o PSI atribui grande importância para idade para determinar os resultados (internação em UTI ou na mortalidade intra-hospitalar). Da mesma forma, o CURB-65 dá peso à idade e insuficiência renal na internação, fatores que não foram preditores de internação em UTI ou mortalidade intra-hospitalar em nossa amostra.

A constatação de que, entre os pacientes com pneumonia e infecção p-H1N1-vírus, 50,9% necessitaram de internação na UTI e 9,43% morreram, ressalta a importância de identificar corretamente os pacientes com pneumonia que necessitam de cuidados hospitalares assim a utilização de ferramentas que auxiliem a avaliação do prognóstico nestes pacientes é importante e em nosso estudo sugere a possibilidade de que o escore SMART-COP seja esta ferramenta.

Uma possibilidade da subestimação do risco de complicações pelos escores tradicionais seria o excesso de zelo com internações desnecessárias em UTI no grupo p-H1N1 positivo, isto não parece ser o caso de nosso estudo, pois de todos os

27 pacientes que foram para UTI, dezesseis pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva e nove deles de suporte ventilatório não invasivo, portanto apenas 2 dos pacientes na UTI utilizaram suporte apenas com suplementação de oxigênio de forma que a alocação de pacientes em UTI parece ter sido apropriada sem um viés de seleção de pacientes, deve-se ainda pontuar que a enorme maioria dos pacientes quando transferida para UTI ainda não tinha disponível os resultados do RT-PCR confirmando o diagnóstico de p-H1N1, estes resultados demoravam em média 72 horas para ser liberado, período este em que os pacientes já haviam sido transferidos para UTI. .

Entre os pacientes do grupo p-H1N1 necessitando de ventilação mecânica invasiva em nosso estudo, a taxa de mortalidade foi de 31,2%, o que é um pouco menor que a relatada em outros estudos (116). Apesar da alta taxa de insuficiência respiratória nos pacientes com infecção pelo p-H1N1 apenas 10 pacientes do grupo p-H1N1 necessitaram de drogas vasopressoras demonstrando que a grande complicação associada nesta população é a insuficiência respiratória e não o quadro séptico associado a infecção viral.

Os clínicos devem suspeitar de infecção pelo p-H1N1 como etiologia em todos os pacientes hospitalizados por pneumonia durante os surtos de gripe, e as amostras coletadas de pacientes devem ser submetidos a testes em tempo real de RT-PCR. Além disso, durante os surtos de p-H1N1, o tratamento empírico com uma combinação de medicamentos antivirais e antibióticos deve ser iniciado em todos os pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade, e que o tratamento deve ser continuado até que os resultados em tempo real de RT-PCR fiquem disponíveis.

5.1 Limitações

A principal limitação do nosso estudo é o tamanho da amostra, quando a coleta de dados foi encerrada em agosto de 2009 ainda não havia estudos com amostras maiores, porém com estudos multicêntricos logo estudos com grande número de pacientes com infecção pelo p-H1N1 apareceram. Levando em consideração que este é um estudo unicêntrico esta ainda é uma amostra de tamanho respeitável e ao contrario da maior parte dos estudos relacionados a

pneumonia e infecção pelo p-H1N1 2009 a coleta de dados foi prospectiva o que aumenta a força do estudo. Ainda assim estudos para avaliar características clínicas de pneumonias e principalmente escores de risco em pneumonia usualmente tem amostras maiores o que limita as conclusões, a resposta para este problema seria um estudo multicêntrico porém não foi possível operacionalmente realizar este tipo de estudo, lembrando que o período de tempo entre o aparecimento da epidemia pelo vírus H1N1 no país e o início de estudo foi relativamente curto, a epidemia ainda foi também de duração relativamente curta o que impossibilitou a extensão do estudo. Devido o tamanho relativamente limitado de nossa amostra ao dividirmos os pacientes com pneumonia em grupos com infecção pelo p-H1N1 e o grupo PAC ocorreu uma perda da significância estatística na análise multivariada para praticamente todas variáveis explanatórias.

Outra limitação que deve ser citada é que a coleta de dados, apesar de prospectiva, foi baseada nos prontuários médicos, que são por vezes incompletos, podemos citar ainda que os exames laboratoriais avaliados foram os obtidos na admissão hospitalar e gasometria arterial que foi um dos parâmetros avaliados estava disponível em apenas 79% dos pacientes, a ausência deste dado entretanto não impossibilitou nossa análise de presença de hipoxemia, pois 100% dos pacientes tinham avaliação com saturação de oxigênio na admissão hospitalar por oximetria de pulso. Apesar da coleta de dados ser baseada nos prontuários praticamente todas variáveis clínicas estavam disponíveis em quase todos os pacientes, duas exceções devem ser citadas que são status vacinal para influenza que foi uma informação disponível em 73% dos pacientes e índice de massa corporal que pode ser mensurado em 82% dos pacientes.

Devemos lembrar ainda que todos os testes diagnósticos clínicos foram realizados conforme a indicação do médico assistente, e esses testes, portanto não foram realizados de forma padronizada. Finalmente, 13 dos pacientes com pneumonia não foram submetidos a testes em tempo real de RT-PCR para p-H1N1-vírus, que pode ter influenciado nossos resultados. No entanto, não acreditamos que isto teve um grande impacto em nossos resultados, uma vez que esses pacientes representavam apenas 11% da amostra.

5.2 Potencial de aplicabilidade clínica

Nosso estudo confirmou em uma população brasileira achados já descritos em outros estudos referentes às características clínicas da infecção pelo p-H1N1 2009, demonstramos ainda que a infecção p-H1N1-vírus é uma das principais causas de pneumonia adquirida na comunidade e deve ser considerado em todos os pacientes que necessitem de hospitalização por pneumonia durante surtos de vírus p-H1N1.

Instrumentos de avaliação diagnóstica que ajudem a prever a probabilidade clínica da infecção pelo p-H1N1 podem ser úteis em situações em que a demanda se torna insustentável, pois podem selecionar pacientes a serem testados em cenários em que os recursos são insuficientes, neste aspecto nosso estudo conseguiu demonstrar a utilidade do escore proposto por Bewick e colaboradores e conseguimos ainda demonstrar que um outro escore inspirado no escore de Bewick pode melhorar ainda mais a performance diagnóstica, o que pode ter utilidade clínica importante.

A estimativa de risco e prognóstico nestes pacientes é importante, principalmente ao considerarmos a alocação de recursos e internação em UTI's, podemos verificar em nosso estudo que os escores PSI e CURB-65 tradicionalmente utilizados em pacientes com pneumonia são extremamente falhos em avaliar pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009. Pelo menos outros dois estudos demonstraram resultados semelhantes, mas até onde limita-se o nosso conhecimento este foi o único estudo prospectivo que avaliou estes escores, verificamos ainda que o escore SMART-COP que é muito menos utilizado na prática clínica apresentou boa performance em avaliar as pneumonias associadas a infecção pelo p-H1N1 2009 e pode ser um instrumento útil na avaliação destes pacientes, este foi um achado inédito de nosso estudo e que posteriormente foi descrito por pelo menos mais um autor (182).

Achados adicionais de nossos estudos incluem a observação de que a dosagem do LDH sérico pode servir como um marcador de pneumonia ou complicações em pacientes com infecção por H1N1, enquanto a concentração de albumina e PaO₂ potencialmente podem indicar a gravidade nesses pacientes e devem servir de alerta para o médico assistente em relação a possível evolução desfavorável. Estudos envolvendo amostras maiores de pacientes são necessários

para corroborar nossos achados, principalmente em relação a aplicabilidade de escores e identificar novos fatores relacionados com a internação na UTI e/ou mortalidade intra-hospitalar. Tais estudos poderão também permitir o desenvolvimento de novos escores clínicos específicos para pacientes com pneumonia, com infecção pelo p-H1N1.

6. CONCLUSÕES

- A infecção de infecção pelo p-H1N1 2009 em pneumonias admitidas por mais de 24 horas no período do estudo foi de 50,8%.
- Em comparação com à pneumonia adquirida na comunidade habitual, a pneumonia associada ao p-H1N1 2009 apresentou características diferentes, sendo que, com maior frequência, os pacientes apresentaram coriza, infiltrado bilateral, maiores valores de LDH, menores valores de PCR e ocorreram em pacientes mais jovens.
- Escores de probabilidade diagnóstica, como o escore de Bewick e colaboradores, e a variação proposta por nosso estudo, podem auxiliar o diagnóstico da pneumonia associada ao p-H1N1.
- Os escores de risco de pneumonia tradicionais como o PSI e o CURB-65 falharam em prever a evolução e prognóstico em pacientes com infecção pelo p-H1N1 2009, já o escore SMART-COP apresentou resultado satisfatório nestes pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. Global Alert and Response (GAR) - Pandemic 2009 INFLUENZA A (H1N1) IN MEXICO (H1N1) 2009. World Health Organization Web site. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>. Accessed September 25, 2009.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children - Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58 (15):400-402.
3. Global Alert and Responde (GAR) -Swine flu illness in the United States and Mexico-update 2.World Health Organization Web site. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>. Accessed September 25, 2009.
4. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et. al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) vírus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605.
5. Pandemic H1N1 2009 update 68.
www.who.int/csr/don/2009_10_02/en/index.html
6. Cheng KF, Leung PV. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? *Int J Infect Dis*. 2007 Jul; 11 (4):360-4.
7. Martin P; Martin-Granel E (June 2006). "2,500-year evolution of the term epidemic". *Emerg Infect Dis*. 12 (6): 976-80. doi:10.3201/eid1206.051263. PMID 16707055.
8. Hippocrates; Adams, Francis (transl.) (400 BCE). "Of the Epidemics". Retrieved 2006-10-18.
9. Nelson KE, Williams CM. Epidemiology and Prevention of Influenza. *Infectious Disease Epidemiology-Theory and Practice*. M.C. Steinhoff. United States of America, Jones and Bartlett Publishers: 577-600.
10. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999 354:1277-1282.
11. Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med*. 2008; 36 (9):2660-2666.
12. Holmes EC. RNA vírus genomics: a world of possibilities: *Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119(9):2488-2495.
13. Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003, 36 (2):267-274.
14. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infectious Disease Clinics of North America*.1998; 12: 27-38.
15. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Olsen CW, Alavanja MC. Swine workers and swine influenza vírus infections. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13:1871-8.

16. Recomendações para o Manejo do paciente com infecção pelo vírus influenza H1N1. HCFMUSP.
17. Hajjar LA, Schout D, Galas FR, et al. Guidelines on management of human infection with the novel vírus influenza A (H1N1)--a report from the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo. *Clinics* (São Paulo). 2009;64 (10):1015-24.
18. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*. 2002; 360:1831-7.
19. Ferguson NM, Galvani AP, Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature*. 2003; 422:428-33.
20. Cox NJ, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses: Influenza. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th ed., Collier L, Balows A, Sussman M, eds., Edward Arnold, London Vol.1, 1997:385-433.
21. Beveridge WL. (1991). "The chronicle of influenza epidemics". *History and Philosophy of the Life Sciences*. 13 (2):223-234. PMID 1724803.
22. Potter CW. (October 2001). "A History of Influenza". *Journal of Applied Microbiology*. 91 (4): 572-579 doi:10.1046/j. 1365-2672.2001. 01492.x. PMID 11576290.
23. Guerra F (1988). "The Earliest American Epidemic: The Influenza of 1493". *Social Science History*. 12(3): 305-325. doi: 10.2307/1171451 JSTOR 1171451. PMID 11618144.
24. Guerra F (1993). "The European-American exchange". *History and Philosophy of the Life Sciences*. 15 (3):313-327. PMID 7529930.
25. Lazzari S, Stohr K. Avian Influenza and Influenza pandemics. *Bulletin of the World Health Organization*. April 2004;82 (4):242-243.
26. Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*. 1936;63:669-684.
27. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002; 76:105-115.
28. Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG (2001). Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 356:1829-1839.

29. Watanabe T, Kawaoka Y. Pathogenesis of the 1918 Pandemic Influenza virus. *PLoS PATHOGENS*. 2011; 7(1):e1001218.
30. Benchimol JL. (2001). Febre Amarela - A doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz.
31. Laidlaw PP. Epidemic influenza: a virus disease. *Lancet*. 1935; 1:1118-1124.
32. Barry JM. 1918 revisited: lessons and suggestions for further inquiry. In: Board on Global Health. The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? *The National Academies Press*. 2004.
33. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:15-22.
34. Kamps BS, Reyes-Terán. Influenza 2006 in Kamps BS, Hoffman C and Preisser W. Influenza Report 2006 by Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla.
35. Kilbourne ED. The severity of influenza as a reciprocal of host susceptibility. In: Ciba Foundation Study Group, No. 4. Virus virulence and pathogenicity. Boston: Little, Brown and Co., 1960; p.55-77.
36. Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerg Infectious Diseases*. 2006; 12(1):9-14.
37. Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. *Bull WHO*. 1999; 77:820-828.
38. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med*. 2010 April; 38(4 Suppl): e10-e20.
39. Hirsh HH, Kaufmann G, Sendi P, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1159-1166.
40. Snelgrove R, Williams A, Thorpe C, Hussell T. Manipulation of immunity to and pathology of respiratory infections. *Expert Ver AntilInfect Ther*. 2004; 2:412-426.
41. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med*. 2005; 352:1839-1842.
42. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl 4):D45–D48.
43. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. (2008) Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 198:962-970.

44. Brundage JF, Shanks GD (2008) Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 14:1193-1199.
45. Chien YW, Klugman KP, Morens DM. (2009) Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic. *N Engl J Med.* 361:2582-2583.
46. Chien YW, Levin BR, Klugman KP. The Anticipated Severity of a “1918-Like” Influenza Pandemic in Contemporary Populations: The Contribution of Antibacterial Interventions. *PLoS ONE.* 2012; 7 (1):e29219.
47. Holman WL. Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by members of the faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh; 1919. *The bacteriology of epidemic influenza with a discussion of B. influenzae as the cause of this and other infective processes*; p.161-205.
48. Klotz O. Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by members of the faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh; 1919. The pathology of epidemic influenza; p.207-294.
49. Le Count EA. The pathologic anatomy of influenzal bronchopneumonia. *J Am Med Assoc.* 1919;72:650-652.
50. Le Count EA. Disseminated necrosis of the pulmonary capillaries in influenzal pneumonia. *J Am Med Assoc.* 1919; 72:1519-1520.
51. Lyon MW. Gross pathology of epidemic influenza at Walter Reed General Hospital. *J Am Med Assoc.* 1919; 72:924-929.
52. Wohlbach SB. Comments on the pathology and bacteriology of fatal influenza cases, as observed at Camp Devens, Massachusetts. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1919; 30:104.
53. Oberndorfer. Ueber die pathologische Anatomie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1918. *Munchener medizinische Wochenschrift.* 1918; 65:811-812.
54. MacCallum WG. Pathological anatomy of pneumonia associated with influenza. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1920; 20: 149-49.
55. Tobias JW. Anatomia Patológica de la gripe pandémica. *Revista de La Universidad de Buenos Aires.* 1920; 17:109-199.

56. Winternitz MC, Wason IM, McNamara FP. The pathology of influenza. New Haven, CT: Yale University Press; 1920.
57. Levinthal W, Kuczynski MH, Wolff E. Epidemiologie, Ätiologie, Pathomorphologie und Pathogenese der Grippe. Munchen: J. F. Bergmann; 1921.
58. McIntosh J. Studies in the aetiology of epidemic influenza. London: Medical Research Council; 1922. Privy council. Medical researchcouncil.
59. MacCallum WG. Pathology of the pneumonia following influenza. *J Am Med Assoc.* 1919; 72:720-723.
60. Dick GH, Murray E. Observations on the bacteriology of influenza and bronchopneumonia. *J Infect Dis.* 1919; 25:6-17.
61. Lamb FH. Primary and post-influenzal pneumonia. A comparison of the laboratory findings. *J Am Med Assoc.* 1919; 72:1133-1134.
62. Walker OJ. Pathology of influenza-pneumonia. *J Lab Clin Med.* 1919-1920; 5:154-175.
63. Birge EG, Havens LC. A comparison of the bacteriology of pneumonia, antemortem and postmortem. *NY Med J.* 1919; 109:544-545.
64. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science.* 1997;275:1793-6.
65. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: The genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2:909-914.
66. Dugan VG, Chen R, Spiro DJ, et al. The evolutionary genetics and emergence of avian influenza viruses in wild birds. *PLoS Pathol.* 2008; 4:e1000076.
67. Shope RE. The etiology of swine influenza. *Science.* 1931; 73:214-215.
68. Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med.* 1936; 63:669-684.
69. Kanegae Y, Sugita S, Shortridge KF, Yoshioka Y, Nerome K. Origin and evolutionary pathways of the H1 hemagglutinin gene of avian, swine and human influenza viruses: circulation of two distinct lineages of swine virus. *Arch Virol.* 1994; 134:17-28.
70. Salk JE, Suriano PC. Importance of antigenic composition of influenza virus vaccine in protecting against the natural disease. *Am J Public*

- Health*.1949;39:345-355.
71. Zimmer SM, Burke DS. Historical Perspective-Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. *New Engl and Journal of Medicine*. 2009; 361 (3):279-285.
 72. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*. 1992; 56:152-79.
 73. Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest*.1959; 38:213-65.
 74. Rogers DE, Luria DB, Kilbourne ED. The syndrome of fatal influenza virus pneumonia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1958; 71:260-73.
 75. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*.1998;178: 53-60.
 76. Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ*. 1999; 77:820-8.
 77. Dowdle WR. Influenza Pandemic Periodicity, Virus Recycling, and the Art of Risk Assessment. *Emerg Infect Dis*. 1999;12:34-9.
 78. Kluska V, Macku M, Mensik J. Demonstration of antibodies against swine influenza viruses in man. *Cesk Pediatr*. 1961; 16:408-14.
 79. Smith TF, Burgert EO Jr, Dowdle WR, Noble GR, Campbell RJ, Van Scoy RE. Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. *N Engl J Med*. 1976; 294:708-10.
 80. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Olsen CW, Alavanja MC. Swine workers and swine influenza virus infections. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13:1871-8.
 81. Wells DL, Hopfensperger DJ, Arden NH, et al. Swine influenza virus infections: transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission. *JAMA*. 1991; 265:478-81.
 82. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis*. 2006; 42:14-20.
 83. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1084-8.

84. Gaydos JC, Top FH Jr, Hodder RA, Russell PK. Swine influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:23-8.
85. Scholtissek C, von Hoyningen V, Rott R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1). *Virology.* 1978; 89:613-7.
86. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003; 362:1733-1745.
87. WHO 2006. World Health Organisation Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:81-7.
88. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med.* 2004; 350:1179-88.
89. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Cidade do México: México Ministério da Saúde (Disponível em [www.dgepi.salud.gob.mx / sinave / index](http://www.dgepi.salud.gob.mx/sinave/index)).
90. Swine influenza A (H1N1) infection in two children -- Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58:400-402.
91. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic.
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
92. Pandemic H1N1 2009 update 77.
http://www.who.int/csr/don/2009_12_04/en/index.html
93. CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009–February 13, 2010. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2010. (Accessado 10 Agosto 2012.
http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm.)
94. Cutler J, Schleihau E, Hatchette TF, et al . Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *Can Med Ass J.* 2009; 181 (3-4):159-63.
95. Flahault A, Vergu E, Boelle PY. Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1). *BMC InfectDis.* 2009; 9:129.
96. Oliveira W, Carmo E, Kuchenbecker R, et al. Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. Pandemic H1N1

- influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill*. 2009 Oct22; 14(42). pii: 19362.
97. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43 (5): 900-4.
 98. BrazilianEpidemiologicReport - Influenza A (H1N1). 2009. (Accessed August 24, 2009, at http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_se_32_publicacao_18ago2009.pdf).
 99. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil-June-September 2009. *Clinics* (São Paulo). 2009;64(10):1025-30.
 100. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med*. 2009; 360:2605-15.
 101. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm> (Accessed on October 13, 2011).
 102. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999; 17 Suppl 1:S3.
 103. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005;353:2559-67.
 104. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine- origin H1N1influenza viruses. *Nature*. 2009; 460:1021-5.
 105. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010; 375:1100-8.
 106. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009; 361:2507-17.

107. World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009 <http://www.who.int/wer/2009/wer8421.pdf>.
108. Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1801.
109. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med*. 2009; 361:2619.
110. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*. 2009; 374:2072.
111. Fajardo-Dolci G, Gutierrez-Vega R, Arboleya-Casanova H, et al. Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico. *Thorax*. 2010; 65:505.
112. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A(H1N1) virus infection. <http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm>.
113. The New York Times. Many swine flu cases have no fever http://www.nytimes.com/2009/05/13/health/13fever.html?_r=1&ref=health (Accessed on October 13, 2011).
114. Tang JW, Tambyah PA, Lai FY, et al. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections. *Arch Intern Med*. 2010;170:861.
115. United States Centers for Disease Control and Prevention. 2009 H1N1 early outbreak and disease characteristics <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm> (Accessed on October 13, 2011).
116. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13; 361(7):680-9. Epub 2009, Jun 29.
117. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362:1708.

118. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302:1872.
119. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009; 302:1888.
120. Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *NEngl J Med*. 2009;361:2591.
121. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011; 306:1659.
122. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine*. (Baltimore) 2011; 90:328.
123. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) -- United States, May-August 2009. *MMWR* 2009; 58(Early Release):1-4.
124. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009; 361:1925.
125. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009; 4:e8540.
126. Murray RJ, Robinson JO, White JN, et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus and methicillin resistant Staphylococcus aureus co-infection. *PLoS One*. 2010; 5:e8705.
127. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:e59.
128. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*. 2010; 177:166.
129. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011; 139:555.

130. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2009; 339:b5213.
131. Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010; 362:45-55.
132. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:536.
133. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2010;116:3431.
134. Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK, et al. HIV-infected hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (pH1N1)--United States, spring and summer 2009. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S183.
135. Perez CM, Dominguez MI, Ceballos ME, et al. Pandemic influenza A (H1N1) in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2010; 24:2867.
136. Riera M, Payeras A, Marcos MA, et al. Clinical presentation and prognosis of the 2009 H1N1 influenza A infection in HIV-1-infected patients: a Spanish multicenter study. *AIDS*. 2010; 24:2461.
137. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:521.
138. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374:451.
139. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:686.
140. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303:1517.
141. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:717.
142. Miller AC, Safi F, Hussain S, et al. Novel influenza A(H1N1) virus among

- gravid admissions. *Arch Intern Med*. 2010; 170:868.
143. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1193.
 144. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302:1896.
 145. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009; 302:1880.
 146. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):451-8.
 147. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361:1935.
 148. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011; 52:301.
 149. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2011; 139:382.
 150. Tsatsanis C, Margioris AN, Kontoyiannis DP. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor. *J Infect Dis*. 2010;202:459.
 151. Cunha BA, Pherez FM, Schoch P. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1454.
 152. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, et al. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2009;302:1863.
 153. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193:1488.
 154. Karadeli E, Koç Z, Ulasan S, et al. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. *Diagn Interv Radiol*. 2011; 17:216.

155. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*. 2010; 177:166.
156. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;1 81:72.
157. Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Díaz-Quirón A, et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2001.
158. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:235.
159. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243-250.
160. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May; 58 (5): 377-82.
161. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 15; 47 (12):1571-4.
162. Mulrennan S, Tempone SS, Ling ITW et al. Pandemic Influenza (H1N1) 2009 Pneumonia: CURB-65 Score for Predicting Severity 1 and Nasopharyngeal Sampling for Diagnosis Are Unreliable. *Plos One*. 2010; 5 (9): e12849.
163. Pereira JM, Moreno RP, Matos R, et al. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 Influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov 26. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03736.x.
164. Manuell ME, Co MDT, Elisson III RT. Pandemic Influenza: Implications for Preparation and Delivery of Critical Care Services. *J Intensive Care Med*. 2011 26:347.
165. Torres JP, O'Ryan M, Herve B, et al. Impact of the novel influenza A (H1N1) during the 2009 autumn-winter season in a large hospital setting in Santiago, Chile. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 15; 50 (6): 860-8.
166. Talmor D, Jones AE, Robinson L, Howell MD, Shapiro NI. Simple triage scoring system predicting death and the need for critical care resources for

- use during epidemics. *Crit Care Med*. 2007 May; 35 (5): 1251-6.
167. Adeniji KA, Cusack R: The Simple Triage Scoring System (STSS) successfully predicts mortality and critical care resource utilization in H1N1 pandemic flu: a retrospective analysis. *Crit Care* 2011, 15: R39.
 168. Nakanishi M, Yoshida Y, Takeda N, et al. Community-acquired pneumonia distinguished from influenza infection based on clinical signs and symptoms during a novel (swine) influenza A H1N1 pandemic. *Primary Care Respiratory Journal* 2011; 20(4): 421-426.
 169. Cunha BA, Syed U, Mickail N, Strollo S. Rapid clinical diagnosis in fatal swine influenza H1N1 pneumonia in an adult with negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs): Diagnostic swine influenza triad. *Heart and Lung* 2010 Jan/February.
 170. Bewick T, Myles P, Greenwood S, et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic influenza-related pneumonia from interpandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2011; 66: 247-252.
 171. Informe Epidemiológico da Influenza A (H1N1) Edição n ° 8 de Setembro de 2009. Acesso em 18 de novembro de 2010. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_se_36.pdf.
 172. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Geneva: World Health Organization, April 2009 [[http:// www.who.int/ csr/ resources/ publications/ swineflu/ realtimeptpcr/ en/ index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/index.html)].
 173. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA. Acessado em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf.
 174. Elizondo-Montemayor L, Hernández-Torre M, Ugalde-Casas PA, et al. Clinical and Epidemiological Features of 2009 Pandemic H1N1 Influenza Differ Slightly According to Seroprevalence Status During the Second Wave in the General Population in Mexico. *RespirCare* 2012 Mar 2012 (epubaheadofprint).
 175. Yun TJ, Kwon GJ, Oh MK, et al. Radiological and clinical characteristics of a military outbreak of pandemic **H1N1** 2009 influenza virus infection. *Korean J Radiol*. 2010 Jul-Aug; 11 (4): 417-24.

176. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004; 292: 1333-1340.
177. Pérez-Trallero E, Piñeiro L, Vicente D, Montes M, Cilla G. Residual immunity in older people against the influenza A(H1N1)--recent experience in northern Spain. *Euro Surveill*. 2009 Oct 1; 14(39). pii: 19344.
178. Riquelme R, Torres A, M El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1996; 154 (5):1450-5.
179. Mendoza Ruiz de Zuazu H, Tiberio López G, Aizpuru Barandiaran F, Viñezlrujo O, Anderiz López M. Pneumonia in the elderly. Factors related with the mortality during the episode and after the discharge. *Med Clin (Barc)*. 2004 Sep 18; 123 (9): 332-6.
180. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Oct 2;58(38):1071-4.
181. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1730.
182. Chesov D, Rusu D, Munteanu O, Brocovschii V, Botnaru V. Efficiency of prognostic scores for the assessment of patients with severe influenza pneumonias. *Pneumologia* 2012 Jan-Mar; 61(1): 37-43.

8. APÊNDICES

ANEXO 1 – PDF FICHA DE PNEUMONIA

Protocolo de Atendimento Médico – Emergências Clínicas
HC-FMUSP – Pneumonia Adquirida na Comunidade

etiqueta

História Clínica na ÚLTIMA SEMANA e Exame Físico à Entrada no PS* (assinale):

	Sim	Não		Sim	Não
• Dispnéia			• Calafrios nos últimos 7 dias		
• Dor torácica pleurítica			• Febre nos últimos 7 dias		
• Tosse seca			• Confusão mental (início recente)		
• Expectorção purulenta			• Estertores crepitantes		

* Critérios de exclusão: pacientes <18 anos

Suspeita de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC): Solicite **Rx Tórax**

Há um **NOVO** infiltrado radiológico? Bilateral?

☐ Azeolar ☐ Intersticial () Sim () Não

SIM PARA QUALQUER UM

NÃO Para Todos

CALCULE ESCORE DE RISCO (PORT)
 Solicite os exames e dê imediatamente a 1ª dose do antibiótico no PS: hemograma, glicemia, Na, K, Ur, Cr, Gase arterial, Lactato, PCR e Hemocultura

Idade: Homens: nº de anos		
Idade: Mulheres: nº de anos – 10		
Idade: Asilo: nº de anos + 10		
Hepatopatia Crônica	+ 20 pts	
Insuficiência Cardíaca	+ 10 pts	
Dc Cerebrovascular	+ 10 pts	
I. Renal	+ 10 pts	
Neoplasia em Atividade	+ 30 pts	
Confusão Mental Aguda	+ 20 pts	
FR ≥ 30 lpm	+ 20 pts	
PAS < 90 mmHg	+ 20 pts	
T. ax < 35 ou ≥ 40° C	+ 15 pts	
Pulso ≥ 125 bpm	+ 10 pts	
pH arterial < 7,35	+ 30 pts	
Ureia ≥ 60 mg/dL	+ 20 pts	
Glicose ≥ 250 mg/dL	+ 20 pts	
Sódio < 130 mEq/L	+ 10 pts	
Hematócrito < 30 %	+ 20 pts	
Derrame pleural	+ 10 pts	
pO ₂ < 60 ou sat < 90%	+ 10 pts	

TOTAL de PONTOS APÓS OS EXAMES:

ALBUMINA (VALOR):

DATA:

SINAIS VITAIS À ENTRADA

FC	bpm
FR	lpm
PA	mmHg
Sat O ₂	%
T	°C

GRUPO I *
 Trat. Ambulatorial (VO)
 () Macrolídeo ou
 () Amoxicilina.
* 1ª dose no Hospital.

☐ **GRUPO II**
 Trat. Ambulatorial (VO)
 () Macrolídeo ou
 () Amoxa-clavulanato ou
 () Fluorq. Respiratória

☐ **GRUPO III**
 Internação Breve PS
 () Macrolídeo EV ou
 () Fluorq. Resp. EV ou
 () Ceftriaxona + Macrolídeo EV

☐ **GRUPO IV**
 Internação em Enfermaria
 () Fluorq. Resp. EV ou
 () Ceftriaxona + Macrolídeo

☐ **GRUPO V**
 Terapia Intensiva
 () Ceftriaxona + Macrolídeo EV.

☐ **GRUPOS ESPECIAIS**
VIRE

BOX 1 Comorbidades

BOX 2 Sinais de Alerta

MARQUE O GRUPO SOMENTE APÓS OS EXAMES DA TABELA

Até 70 pts

71 a 90 pts

91 a 130 pts

> 130 pts

GRUPOS ESPECIAIS

GRUPOS ESPECIAIS		
Paciente é alcoolista ?	S ☐	N ☐
Paciente é usuário de drogas ilícitas ?	S ☐	N ☐
Paciente tem doença psiquiátrica ⁽¹⁾ ?	S ☐	N ☐
Paciente é portador de HIV / AIDS ?	S ☐	N ☐
Paciente fez uso de imunossupressores ?	S ☐	N ☐
Paciente tem DPOC ?	S ☐	N ☐
Paciente tem asma ?	S ☐	N ☐
Paciente fez uso de antibiótico nos últimos 30 dias ?	S ☐	N ☐
Qual: _____		
Paciente teve internação hospitalar nos últimos 30 dias ?	S ☐	N ☐
Motivo: _____		

CONTRA-INDICAÇÕES TRATAMENTO AMBULATORIAL		
Hipóxia (saturação de O ₂ < 90%) ?	S ☐	N ☐
Instabilidade hemodinâmica ?	S ☐	N ☐
Estado geral ruim (impressão médica) ?	S ☐	N ☐
Comorbidade c/ indicação de internação ?	S ☐	N ☐
Intolerância à medicações orais ?	S ☐	N ☐
Alcoolismo ?	S ☐	N ☐
Drogas ilícitas ?	S ☐	N ☐
Condições sociais precárias ?	S ☐	N ☐

INDICADORES		
Oximetria de Entrada: _____ %		
Grupo PORT: _____		
Antibióticos prescritos em conformidade com o Protocolo ?	S ☐	N ☐
Recebeu 1ª dose de antibiótico até 4h da abertura da ficha ?	S ☐	N ☐
Internação ?	S ☐	N ☐
Data: ____/____/____ Hora: ____:____ Local: _____		
Obs.: Informar também se o paciente ficou internado no PSM antes da admissão ou alta hospitalar.		
Precisou de suporte ventilatório e/ou monitorização ?	S ☐	N ☐
Alta ?	S ☐	N ☐
Data: ____/____/____ Hora: ____:____ Local: _____		
Óbito ?	S ☐	N ☐
Data: ____/____/____ Hora: ____:____ Local: _____		

Interno : _____

Data: ____/____/____

Residente : _____

Assinatura e Carimbo

Hora: ____:____

Assistente : _____

Assinatura e Carimbo

(1) DOENÇA PSQUIÁTRICA considerar história de diagnósticos clínicos de esquizofrenia, depressão grave ou transtorno bipolar.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS (mínimo 7 dias)	
Grupo I – Ambulatorial	
()	Clarithromicina 500mg VO 12 /12 ou Eritromicina 500mg VO 6/6h ou Azitromicina 500mg / VO 1 x dia
()	Amoxicilina 500mg VO 8/8 h ou 875mg 12 /12 h
Grupo II – Ambulatorial	
()	Clarithromicina 500mg VO 12 /12 h ou Azitromicina 500mg VO 1 x dia
()	Levofloxacina 500mg VO 1 x dia
Grupo III – Internação breve no PS	
()	Azitromicina 500mg EV 1 x dia
()	Levofloxacina 500mg EV 1 x dia
()	Ceftriaxona 2g EV 1 x dia + Azitromicina 500mg EV 1 x dia
Grupo IV – Internação em enfermaria	
()	Levofloxacina 500mg EV 1 x dia
()	Ceftriaxona 2g EV 1 x dia + Azitromicina 500mg EV 1x dia
Grupo V – Internação em terapia intensiva (UTI)	
()	Ceftriaxona 2g EV 1 x dia + Azitromicina 500mg EV 1 x dia
Grupos Especiais	
Qual (quais) antibiótico (s) foi (foram) prescrito (s) ?	
<hr/> <hr/>	

BOX 1 – COMORBIDADES

NEOPLASIA (exceto basocelular e de células escamosas de pele) que esteja ativo no momento do diagnóstico da pneumonia ou no último ano.

HEPATOPATIA é definida como diagnóstico clínico ou histológico de cirrose ou outras formas de doença hepática crônica tal como hepatite crônica ativa.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA é definida como disfunção ventricular sistólica ou diastólica documentadas por história e exame físico, ecocardiograma ou ventriculografia.

DOENÇA CEREbroVASCULAR é definida como diagnóstico clínico de AVC ou de AIT, ou doença documentada por CT, RNM (nova ou antiga).

DOENÇA RENAL é definida por história de doença renal crônica ou por resultados prévios alterados de dosagem de uréia e de creatinina.

ALTERAÇÃO DO ESTADO MENTAL é definida como desorientação, estupor ou coma agudos.

BOX 2 – SINAIS DE ALERTA

Confusão mental aguda

FR $\geq$ 30 lpm

PAS $<$ 90 mmHg

T. ax $<$ 35 ou $\geq$ 40 ° C

Pulso $\geq$ 125 bpm

ANEXO 2 – FICHA COMPLEMENTAR

COMPLEMENTO PNEUMONIA E INFLUENZA H1N1**Variáveis**

Idade:

Sexo:

Anos de escolaridade:

Estado Civil:

CrITÉrios diagnÓsticos para influenza

Dor de garganta : sim () não ()

Coriza: sim () não ()

Variáveis ClÍnicas adicionais:

Vacinação para influenza: sim () não ()

Número de dias com sintomas:

Mialgias: sim () não ()

Diarréia: sim () nao ()

Exames Laboratoriais:

DHL (U/L):

CPK (U/L):

LeucÓcitos (cels/mm³):NeutrÓfilos (cels/mm³):LinfÓcitos (cels/mm³):Plaquetas (cels/mm³):PaO₂ (mmHg):

Gradiente alvéolo-arterial:

pH sérico:

Albumina (g/dl):

Proteína C reativa (PCR) (mg/L):

Uréia (mg/dl):

Creatinina (mg/dl):

Hematócrito:

Hemocultura:

Outras culturas:

Desfechos:

Evolução para óbito: sim () não ()

UTI: sim () não ()

Droga vasopressora: sim () não ()

Ventilação mecânica invasiva: sim () não ()

VNI: sim () não ()

Piora da creatinina: sim () não ()

Dias em UTI:

Dias internado: