

Pneumonia associada a influenza A (H1N1)*

Influenza A (H1N1)-associated pneumonia

Antonello Nicolini, Simonassi Claudio, Fabrizio Rao,
Lorenzo Ferrera, Michele Isetta, Monica Bonfiglio

Resumo

Objetivo: Descrever as características dos pacientes com pneumonia associada a influenza A (H1N1) tratados em dois hospitais na região da Ligúria, Itália, e descrever seu tratamento e desfechos. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional que incluiu todos os pacientes com mais de 16 anos de idade e com diagnóstico confirmado de influenza A (H1N1) admitidos no Hospital Villa Scassi, em Gênova, ou no Hospital Geral de Sestri Levante, em Sestri Levante, Itália, entre setembro de 2009 e janeiro de 2010. O desfecho primário foi mortalidade em até 60 dias do diagnóstico, e os desfechos secundários foram necessidade de ventilação mecânica e tempo de hospitalização. **Resultados:** Durante o período do estudo, dos 40 pacientes com diagnóstico confirmado de influenza A (H1N1), 27 apresentaram pneumonia. A média de idade dos 27 pacientes foi de $42,8 \pm 14,8$ anos, e o tempo médio de hospitalização foi de $11,6 \pm 8,2$ dias. Dos 27 pacientes, 20 tiveram insuficiência respiratória, 4 necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 5, de ventilação mecânica não invasiva. Somente 1 paciente com várias comorbidades teve falência múltipla de órgãos e faleceu. **Conclusões:** Embora a influenza A (H1N1) tenha sido mais branda e com menor incidência de mortalidade na Itália do que em outros países, 9 de nossos pacientes (33%) tiveram evolução rápida para falência respiratória e necessitaram de ventilação mecânica.

Descritores: Pneumonia; Vírus da influenza A subtipo H1N1; Insuficiência respiratória.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of patients with influenza A (H1N1)-associated pneumonia treated at two hospitals in the region of Liguria, Italy, as well as to describe their treatment and outcomes. **Methods:** This was a prospective observational study including all patients older than 16 years of age with a confirmed diagnosis of influenza A (H1N1) who were admitted to Villa Scassi Hospital, in the city of Genoa, Italy, or to the Sestri Levante General Hospital, in the city of Sestri Levante, Italy, between September of 2009 and January of 2010. The primary outcome measure was mortality within 60 days after diagnosis. Secondary outcome measures were the need for mechanical ventilation and the length of hospital stay. **Results:** Of the 40 patients with a confirmed diagnosis of influenza A (H1N1), 27 presented pneumonia during the study period. The mean age of the 27 patients was 42.8 ± 14.8 years, and the mean length of hospital stay was 11.6 ± 8.2 days. Of the 27 patients, 20 had respiratory failure, 4 underwent invasive mechanical ventilation, and 5 underwent noninvasive ventilation. One patient had comorbidities, developed multiple organ failure, and died. **Conclusions:** During the influenza A (H1N1) pandemic, the associated mortality rate was lower in Italy than in other countries, and cases reported in the country typically had a milder course than did those reported elsewhere. Nevertheless, 9 of our cases (33%) rapidly evolved to respiratory failure, requiring mechanical ventilation.

Keywords: Pneumonia; Influenza A virus, H1N1 subtype; Respiratory insufficiency.

* Trabalho realizado no Hospital Villa Scassi, Gênova, Itália e no Hospital Geral de Sestri Levante, Sestri Levante, Itália.
Endereço para correspondência: Antonello Nicolini. Ospedale Civile Sestri Levante, Via Arnaldo Terzi, 43, 16039, Sestri Levante, GE, Itália.

Tel. 39 018541031. E-mail: antonello.nicolini@fastwebnet.it

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 11/9/2010. Aprovado, após revisão, em 19/7/2011.

Introdução

Doenças novas representam um desafio aos clínicos. Quando uma doença infecciosa nova, a influenza A (H1N1), tornou-se pandêmica, causou doença grave e resultou em aumentos significativos da utilização de serviços de saúde em todo o mundo.^(1,2) O período de incubação da doença foi semelhante ao da gripe sazonal.⁽³⁾ Aproximadamente um quarto de todos os pacientes com essa gripe pandêmica apresentou sintomas gastrointestinais,^(4,5) e aproximadamente 40% de todos os pacientes hospitalizados apresentaram achados compatíveis com pneumonia nas radiografias de tórax iniciais. Além disso, 10–30% dos pacientes hospitalizados necessitaram de internação em UTI e ventilação mecânica.^(3,6,7) Os achados radiológicos foram semelhantes aos observados em casos de pneumonia grave.^(4,8) Espécimes virais do trato respiratório inferior (amostras de LBA) são mais confiáveis que aqueles de amostras extraídas das vias aéreas superiores.⁽⁹⁾ Testes rápidos com antígenos têm menor sensibilidade e não são capazes de excluir o diagnóstico. O teste preferido é a PCR em tempo real, que tem sensibilidade de 98%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 98%.^(9,10) Antivirais são recomendados apenas para pacientes de alto risco ou casos graves. Quando há suspeita de pneumonia bacteriana secundária, antibióticos devem ser usados.⁽¹¹⁾ Outras modalidades de tratamento incluem suporte ventilatório e, em casos de pneumonia grave, corticoterapia.⁽³⁾ As complicações mais sérias são insuficiência respiratória e SARA.^(3,4,6) Autópsias realizadas nesses pacientes revelaram extenso dano alveolar difuso, hemorragia pulmonar e bronquiolite necrotizante.^(12,13) Uma pontuação maior no *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), um valor menor da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, choque, hemodiálise, e infecção por *Streptococcus pneumoniae* são fatores independentes que predizem o óbito.^(6,7,10,14)

Desde o início da epidemia, a infecção por influenza A (H1N1) pareceu ter evolução mais grave e desfechos piores que aqueles da infecção por influenza A sazonal. Além disso, o perfil demográfico da infecção por influenza A (H1N1) foi mais jovem, e a infecção afetou indivíduos com menos comorbidades. Notou-se comprometimento respiratório mais grave, e o

número de pacientes admitidos em UTI com pneumonia associada a influenza A (H1N1) foi maior. O objetivo deste estudo foi descrever as características dos pacientes com pneumonia associada a influenza A (H1N1) tratados em dois hospitais na região da Ligúria, Itália, entre setembro de 2009 e janeiro de 2010, bem como descrever o tratamento administrado e os desfechos observados.

Métodos

Entre setembro de 2009 (quando foi diagnosticado o primeiro caso na região italiana da Ligúria) e janeiro de 2010, foi conduzido um estudo prospectivo observacional no Hospital Villa Scassi, em Gênova, e no Hospital Geral de Sestri Levante, em Sestri Levante, ambos na Itália. Os critérios de inclusão foram idade mínima de 16 anos, diagnóstico de infecção por influenza A (H1N1) e achados radiológicos que sugerissem a presença de pneumonia. Os critérios de exclusão foram hospitalização nos 10 dias anteriores e câncer de pulmão ou tuberculose concomitante à infecção por influenza A (H1N1). O desfecho primário foi a mortalidade em até 60 dias após o diagnóstico. Os desfechos secundários foram o uso de ventilação mecânica e a admissão em UTI. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições.

Durante o estudo, 40 pacientes com diagnóstico de influenza A (H1N1) foram admitidos em um dos hospitais. O diagnóstico foi confirmado por RT-PCR (realizada no Instituto de Saúde Pública da Universidade de Medicina de Gênova, em Gênova, Itália), e todos os testes foram realizados de acordo com as diretrizes dos *Centers for Disease Control and Prevention* (EUA).⁽⁶⁾ Amostras de secreção nasofaríngea foram colhidas, por meio de *swabs*, de todos os pacientes no momento da admissão, e amostras de aspirado brônquico foram obtidas após a intubação traqueal dos pacientes que necessitaram de intubação. De um paciente com suspeita de infecção resistente a oseltamivir, coletou-se amostra de LBA. A fim de classificar os pacientes no momento da admissão, a gravidade da doença foi avaliada por meio da pontuação no APACHE II, da pontuação no *Simplified Acute Physiology Score II*, e da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (durante oxigenação com uma máscara facial de alto fluxo).⁽¹⁵⁾ Todos os pacientes foram levados a unidades de isolamento com pressão negativa.

Dos 40 pacientes, 27 apresentaram pneumonia. Qualquer paciente que preenchesse os critérios para infecção por influenza A (H1N1) e apresentasse evidências de infiltrado pulmonar recente na radiografia de tórax, sem um diagnóstico alternativo, era considerado portador de pneumonia. As radiografias de tórax foram avaliadas de forma independente por dois investigadores. Utilizamos também um sistema de pontuação adaptado (pontuação da radiografia de tórax) a fim de avaliar a gravidade radiológica dos infiltrados pulmonares.⁽¹⁵⁾ Qualquer paciente que preenchesse os critérios para pneumonia associada a influenza A (H1N1) e apresentasse cultura positiva para um patógeno bacteriano em amostra de sangue ou de LBA era considerado portador de pneumonia associada a influenza A (H1N1) com coinfeção bacteriana. Realizava-se TC de tórax no caso de radiografia de tórax inconclusiva ou a fim de avaliar a extensão da pneumonia.

Para análise estatística, dividimos os pacientes em dois grupos: doença leve e doença grave. O grupo doença grave consistiu em pacientes com sepse, choque, lesão pulmonar aguda ou SARA, além de pacientes que necessitaram de intubação ou ventilação mecânica não invasiva e pacientes admitidos em UTI ou unidade de cuidados intermediários respiratórios.⁽¹⁶⁾ Os critérios adotados para a definição de lesão pulmonar aguda e SARA foram, respectivamente, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 201 e 300 e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$.⁽¹⁷⁾ As características clínicas e laboratoriais basais dos dois grupos foram comparadas por meio de análise de regressão logística, para as variáveis categóricas, e análise de covariância, para as variáveis contínuas. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram analisados dados a respeito dos 27 pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia associada a influenza A (H1N1). Ao serem admitidos, todos os pacientes foram apropriadamente tratados com oseltamivir (75 mg, duas vezes ao dia), além de receberem tratamento empírico com antibióticos: 18 pacientes (66%) foram tratados com ceftriaxona, 3 (12%) receberam o esquema ceftriaxona-claritromicina e 6 (22%) receberam antibióticos de amplo espectro adicionais.

Constatou-se coinfeção bacteriana (por *Staphylococcus aureus*) em apenas 1 paciente (em uma amostra de LBA). A Tabela 1 mostra características clínicas e laboratoriais dos 27 pacientes. Aproximadamente 75% dos pacientes hospitalizados tinham entre 18 e 51 anos de idade. A razão entre os gêneros masculino e feminino foi de 1,25:1,00. O tempo médio de hospitalização foi de $11,6 \pm 8,2$ dias; o número de dias transcorridos desde o início de sintomas semelhantes aos da gripe até a hospitalização e o início da terapia antiviral foi $4,28 \pm 1,72$ dias. Durante a hospitalização, documentou-se insuficiência respiratória em 19 dos 27 pacientes (70%) e identificou-se SARA em 9 deles (33%). Dos 9 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, 4 receberam ventilação mecânica invasiva. Um paciente (3,7%), que sofria de demência, apresentou falência de múltiplos órgãos e faleceu. Trata-se do único paciente que necessitou de oxigenação extracorpórea por membrana. Quinze pacientes apresentaram condições médicas subjacentes: asma brônquica, em 4 (26,0%); DPOC, em 3 (20,0%); diabetes, em 2 (13,5%); obesidade, em 2 (13,5%); demência, em 3 (20,0%) e leucemia de células pilosas, em 1 (7%). Dos pacientes admitidos em UTI ou unidade de cuidados intermediários respiratórios, 6 apresentaram comorbidades: demência, em 2 (33,0%); DPOC, em 2 (33,0%); diabetes, em 1 (16,5%) e obesidade, em 1 (16,5%). Os pacientes com demência tiveram os piores desfechos: 1 faleceu, e o outro, além de ter sido submetido a intubação, foi o paciente que permaneceu na UTI por mais tempo. As características dos 9 pacientes admitidos em UTI ou unidade de cuidados intermediários respiratórios estão descritas na Tabela 2. A comparação entre os dois grupos (doença leve vs. doença grave) não revelou diferenças significativas no que tange à média de idade dos pacientes e à média de dias transcorridos desde o início dos sintomas até o início da terapia antiviral. Níveis mais elevados de *lactate dehydrogenase* (LDH, desidrogenase láctica), maior PaO_2 , maior relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, maior pontuação da radiografia de tórax e maior número de lobos afetados pela doença foram variáveis independentes associadas a necessidade de ventilação mecânica e a admissão em UTI, mas não a mortalidade em 60 dias (Figura 1).

Discussão

Quando o vírus influenza A (H1N1) surgiu, era evidente que poderia causar doença grave,⁽⁶⁾

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos 27 pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a influenza A (H1N1), de acordo com a gravidade da doença.^a

Característica	Doença leve	Doença grave	p
	n = 18	n = 9	
Idade, anos	46,15 ± 15,16	36,37 ± 13,23	0,33
Gênero masculino, n	10	5	0,41
Febre, n	17	8	0,42
Falta de ar, n	13	8	0,22
Tosse, n	14	5	0,20
Mialgia, n	12	5	0,33
FR ≥ 30 ciclos/min, n	12	8	0,15
Intervalo entre o início dos sintomas e a admissão, dias	4,62 ± 2,06	4,01 ± 0,81	0,08
PaO ₂ , mmHg	71,88 ± 15,30	45,57 ± 7,91	0,007
PaO ₂ /FiO ₂	317 ± 27	180 ± 89	< 0,001
Comorbidades, n	9	6	0,43
Número de infiltrados lobares	1,87 ± 1,02	3,87 ± 1,35	0,0012
Leucócitos/mm ³	8.900 ± 4.390	7.256 ± 3.965	0,41
Linfócitos/mm ³	1.960 ± 1.360	1.725 ± 823	0,21
Plaquetas/mm ³	247.000 ± 96.000	231.000 ± 93.000	0,52
LDH, U/L	420 ± 172	759 ± 393	< 0,02
AST, U/L	20,07 ± 11,50	47,75 ± 26,03	0,10
ALT, U/L	52,25 ± 64,60	47,25 ± 37,75	0,20
Creatinina, mg/dL	0,59 ± 0,34	0,39 ± 0,36	0,41
Sódio, mEq/L	137,50 ± 3,30	137,80 ± 3,60	0,34
Tempo de hospitalização, dias	9,62 ± 5,07	15,75 ± 12,51	0,06
APACHE II	5,25 ± 0,86	24,78 ± 9,79	0,001
SAPS II	16,41 ± 2,27	20,54 ± 31,00	0,001
Pontuação da radiografia de tórax	20,8 ± 2,1	12,5 ± 3,5	0,001

LDH: *lactate dehydrogenase* (desidrogenase láctica); AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; e SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

e isso se confirmou em vários estudos.^(6,9,12,14-28) Aproximadamente 20-56% dos pacientes hospitalizados com infecção por influenza A (H1N1) apresentaram insuficiência respiratória e necessitaram de ventilação mecânica.^(6,18,19,25) Constatou-se que o risco de insuficiência respiratória associa-se significativamente a uma pontuação, no momento da admissão, ≥ 4 no *Sequential Organ Failure Assessment* ou ≥ 20 no APACHE II, bem como a uma contagem de linfócitos ≤ 800 mm³, um intervalo entre o início dos sintomas e o início da terapia antiviral > 48 h, uma pontuação da radiografia de tórax ≥ 12^(21,25) e um índice de massa corpórea > 40 kg/m².⁽²⁶⁾ Casos de SARA associada a influenza A (H1N1) ainda são incomuns.⁽²⁷⁾ O diagnóstico mais comum foi pneumonia,^(6,18,19) e a maioria das mortes relacionadas a pneumonia ocorreu em jovens adultos saudáveis com comorbidades.^(9,26) Na Europa (inclusive na Itália), a infecção por influenza A (H1N1) teve evolução mais

branda que em outros países.⁽²⁸⁾ Entretanto, entre os casos graves avaliados no presente estudo, identificamos insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica em 19 (70%) e 9 (33%), respectivamente, achados que vão ao encontro dos de outros autores.^(6,8,9,18,19) Todos os nossos pacientes foram rigorosamente monitorados quanto ao risco de deterioração rápida, especialmente quanto ao aumento da demanda por oxigênio.⁽²⁴⁾ Embora desfechos secundários como a frequência da necessidade de ventilação mecânica e o tempo de hospitalização tenham sido semelhantes aos relatados para outros países, a mortalidade em nosso estudo foi menor do que em estudos prévios da pandemia. Em nosso estudo, a distribuição de idade e gênero foi semelhante à relatada previamente.^(9,28,29) Quase 60% dos pacientes apresentaram condições médicas pré-existent; dentre elas, as mais comuns foram doenças pulmonares crônicas, diabetes e hipertensão,

Tabela 2 – Características dos 9 pacientes com doença grave admitidos em UTI ou unidade de cuidados intermediários respiratórios.^a

Característica	Valor
APACHE II	24,78 ± 9,79
SAPS II	20,54 ± 31,00
Choque, n	2
SARA, n	9
Ventilação mecânica invasiva, n	4
Ventilação mecânica não invasiva, n	5
Dias em ventilação mecânica	12,7 ± 15,9
Dias em UTI/UCIR	19,5 ± 13,9
ECMO, n	1
Óbito, n	1

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; UCIR: unidade de cuidados intermediários respiratórios; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação extracorpórea por membrana). ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

conforme relatado previamente.^(6,29) Nossos pacientes apresentaram febre, tosse, mialgia e dispneia, sintomas frequentemente relatados em outros estudos. Entretanto, a incidência de sintomas gastrointestinais, tais como náusea,

vômito e diarreia, foi muito menor que em relatos anteriores.⁽²⁹⁾ Observamos níveis elevados de transaminase e LDH, o que também está de acordo com outros relatos.^(6,29) Constatou-se que níveis elevados de LDH associam-se de forma significativa à gravidade da doença e a admissão em UTI.⁽²⁹⁾ Em nossa amostra, 33% dos pacientes foram admitidos em UTI. Houve apenas um óbito. Embora nossos dados a respeito de admissão em UTI sejam semelhantes àqueles coletados em outros países,⁽²⁹⁾ a mortalidade foi menor em nosso estudo. Outro estudo descreveu pacientes com infecção por influenza A (H1N1) admitidos em quatro centros de doenças infecciosas na Ligúria.⁽³⁰⁾ O estudo em questão incluiu 81 pacientes, dos quais 50% tinham pneumonia, 12% foram admitidos em UTI e 3% faleceram. Os autores constataram que o comprometimento respiratório e neurocognitivo estava associado a doença grave e morte. Em nosso estudo, o único paciente que morreu sofria de disfunção neurocognitiva. Até onde

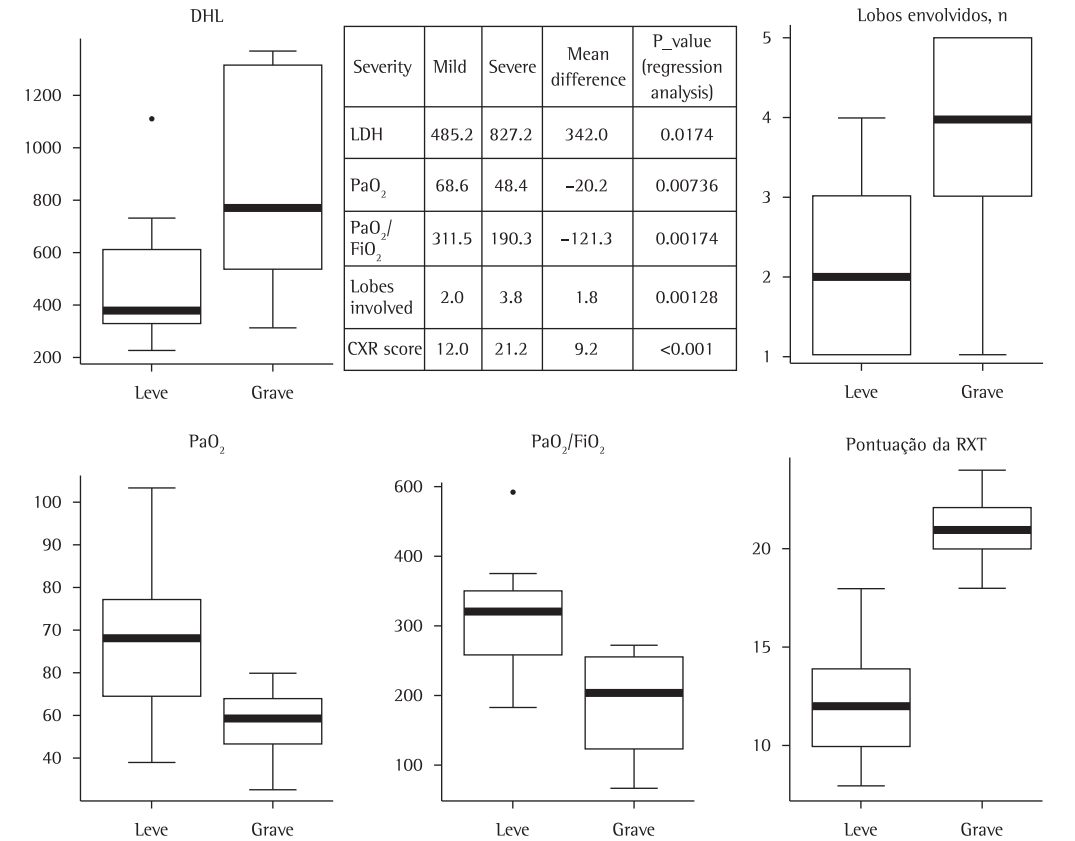


Figura 1 – Análise de regressão mostrando as variáveis independentes que se associaram a necessidade de ventilação mecânica e admissão em UTI, de acordo com a gravidade da doença. LDH: *lactate dehydrogenase* (desidrogenase láctica); e RXT: radiografia de tórax.

sabemos, essa associação ainda não havia sido descrita na literatura de língua inglesa.

Uma limitação de nosso estudo é que a amostra representava menos de 1% de todas as hospitalizações por pneumonia associada a influenza A (H1N1) relatadas na Itália. Nossos hospitais não são centros de referência para crianças e gestantes infectadas por influenza A (H1N1). Portanto, nenhuma criança ou gestante foi incluída em nosso estudo. Este foi um estudo observacional, e a participação foi voluntária. O estudo incluiu apenas pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por influenza A (H1N1). Portanto, é possível que nossa amostra não represente todos os pacientes hospitalizados. Por fim, a baixa taxa de mortalidade em nossa amostra torna impossível comparar nosso estudo com outros estudos ou países no que tange a esse desfecho (mortalidade).

Em conclusão, pacientes com suspeita de infecção por influenza A (H1N1) devem ser levados a unidades de isolamento com pressão negativa o mais rápido possível a fim de evitar a transmissão da infecção. O oxigênio deve ser monitorado continuamente nesses pacientes. Não pode haver demora no tratamento antiviral. A infecção por influenza A (H1N1) exige manejo pró-ativo.

Referências

- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;361(7):674-9.
- Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*. 2009;121(6):106-12.
- Marjani M, Parvaneh B, Tabarsi P, Mansouri SD. Update on 2009 pandemic Influenza A (H1N1) virus. *Tanaffos*. 2010;9(1):8-14.
- Gordon SM. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(10):577-82.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*. 2009;361(3):279-85.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009;361(7):680-9.
- Bewick T, Myles P, Greenwood S, Nguyen-Van-Tam JS, Brett SJ, Semple MG, et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from inter pandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2011;66(3):247-52.
- Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Rodrigues RS, Fontes CA, Nobre LF, et al. High-resolution computed tomography findings from adult patients with Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):93-8.
- Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2493.
- Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(1):203-28.
- Barlow GD; BSAC Council. Swine flu and antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(5):889-94.
- Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):72-9.
- Mukhopadhyay S, Philip AT, Stoppacher R. Pathologic findings in novel influenza A (H1N1) virus ("Swine Flu") infection: contrasting clinical manifestations and lung pathology in two fatal cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(3):380-7.
- Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect*. 2010;60(2):168-74.
- Kute VB, Godara SM, Gopani KR, Gumber MR, Shah PR, Vanikar AV, et al. High mortality in critically ill patients infected with 2009 pandemic influenza A (H1N1) with pneumonia and acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):83-9.
- Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ*. 2010;182(3):257-64.
- Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, García-Sepúlveda C, Ochoa-Pérez UR, Falcón-Escobedo R, Comas-García A, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):27-34.
- Riquelme R, Riquelme M, Riosco ML, Inzunza C, Gomez Y, Contreras C, et al. Characteristics of hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in Chile. *Eur Respir J*. 2010;36(4):864-9.
- Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):41-8.
- Xiao H, Lu SH, Ou Q, Chen YY, Huang SP. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection: Shanghai, June - July 2009. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(4):401-5.
- Koegelenberg CF, Irusen EM, Cooper R, Diacon AH, Taljaard JJ, Mowlana A, et al. High mortality from respiratory failure secondary to swine-origin influenza A (H1N1) in South Africa. *QJM*. 2010;103(5):319-25.
- Choi WJ, Kim WY, Kim SH, Oh BJ, Kim W, Lim KS, et al. Clinical characteristics of pneumonia in hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) in Korea. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(4):311-4.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302(17):1896-902.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with

- severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):R148.
25. Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect*. 2010;60(2):168-74.
26. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):235-43.
27. Lai AR, Keet K, Yong CM, Diaz JV. Severe H1N1-Associated acute respiratory distress syndrome: A case series. *Am J Med*. 2010;123(3):282-285.
28. Cantero Caballero M, Touma Fernández A, Granda Martín MJ, Castuera Gil A, Zegarra Salas P, Cuenca Carvajal C, et al. Hospital care of patients with A/H1N1 influenza: evaluation of the first 1000 reported cases in Spain [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(1):1-7.
29. Cui W, Zhao H, Lu X, Wen Y, Zhou Y, Deng B, et al. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infect Dis*. 2010;10:145.
30. Bassetti M, Parisini A, Calzi A, Pallavicini FM, Cassola G, Artioli S, et al. Risk factors for severe complications of the novel influenza A (H1N1): analysis of patients hospitalized in Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):247-50.

Sobre os autores

Antonello Nicolini

Médico. Divisão de Doenças Respiratórias, Hospital Geral de Sestri Levante, Sestri Levante, Itália.

Claudio Simonassi

Médico. Divisão de Doenças Respiratórias, Hospital Villa Scassi, Gênova, Itália.

Fabrizio Rao

Médico. Divisão de Doenças Respiratórias, Hospital Villa Scassi, Gênova, Itália.

Lorenzo Ferrera

Médico. Divisão de Doenças Respiratórias, Hospital Villa Scassi, Gênova, Itália.

Michele Isetta

Médico. Divisão de Doenças Respiratórias, Hospital Villa Scassi, Gênova, Itália.

Monica Bonfiglio

Médica. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Lavagna, Lavagna, Itália.