

BMJ Best Practice

Infecção pelo vírus da influenza aviária A (H5N1)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
Novidades	34
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	37
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
Recursos online	40
Referências	41
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Doença de notificação compulsória. São recomendadas medidas de controle de infecção, como precauções padrão contra transmissão por gotículas, contato e pelo ar.
- ◇ Alta taxa de letalidade de aproximadamente 53% entre os pacientes com infecção confirmada em laboratório.
- ◇ A maioria dos pacientes se apresenta para internação hospitalar com febre e características de infecção do trato respiratório inferior. Recomenda-se o teste molecular para confirmar o diagnóstico; no entanto, geralmente ele não está disponível na maioria dos ambientes clínicos.
- ◇ Recomenda-se a terapia antiviral assim que possível em pacientes clinicamente indispostos com suspeita ou confirmação de infecção. Cuidados de suporte e manejo com terapia intensiva especializada são indicados para insuficiência respiratória e outras complicações graves.

Definição

Uma doença contagiosa de animais causada por vírus que infectam aves e, de forma menos comum, porcos. Os vírus da influenza aviária A são altamente específicos da espécie, porém já infectaram outros mamíferos e, em raras ocasiões, cruzaram a barreira das espécies para infectar humanos. O vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) originado de aves de criação e pássaros selvagens pode ser transmitido para humanos, com raros casos de infecção transmitida entre humanos.[1] [2]

Este tópico tem como foco a infecção humana com o vírus da linhagem asiática IAAP H5N1; a infecção por influenza aviária A (H7N9) é abordada em um tópico separado.

Epidemiologia

As cepas do vírus H5N1 da influenza aviária altamente patogênica (IAAP) infectaram aves de criação ou pássaros selvagens em mais de 50 países desde 2003. Dezesesseis países relataram a detecção de casos de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em humanos desde 2003. Entre 2003 e 2018, 860 casos foram relatados, com 454 mortes (aproximadamente 53% de taxa de mortalidade).[26]

[WHO: cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO]

A maioria dos casos de H5N1 da IAAP em humanos ocorreu com adultos jovens e crianças anteriormente saudáveis. A idade mediana dos pacientes é de aproximadamente 20 anos, com uma faixa etária para todos os pacientes indo de menos de 1 ano até 81 anos.[27] A proporção de casos entre homens e mulheres é praticamente igual; no entanto, há uma taxa de letalidade maior em mulheres, que pode ser decorrente de muitos fatores epidemiológicos diferentes, como atraso no acesso aos serviços de saúde, idade e padrões de teste dos médicos.[18] De 2003 a 2010, os pacientes com menos de 20 anos de idade apresentaram um risco significativamente mais baixo de óbito, se comparados aos com idade acima de 20 anos (taxas de letalidade: 52% vs. 66%).[18] A mortalidade está associada a um reconhecimento da doença e hospitalização tardios após o início dos sintomas.[18] Um estudo relatou que a presença de rinorreia parece indicar um melhor prognóstico para crianças com H5N1 da IAAP.[24]

Em janeiro de 2014, o Canadá relatou um caso humano de H5N1 da IAAP em uma pessoa que viajou da China para o Canadá, onde foi hospitalizada, tendo falecido posteriormente.[28] Embora não haja nenhuma indicação de que a infecção foi adquirida dentro da América do Norte, esse caso destaca que os médicos devem permanecer vigilantes para infecções por vírus da influenza, incluindo H5N1 da IAAP e outros novos vírus da influenza A, em pacientes gravemente doentes. Ainda em 2014, a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) relatou ter havido pelo menos 6 países com circulação endêmica do vírus H5N1 da IAAP entre as populações de aves: Bangladesh, República Popular da China, Egito, Índia, Indonésia e Vietnã, com surtos esporádicos em aves em outros países.[29] Até o momento, as cepas dos vírus H5N1 da IAAP não foram detectadas em aves domésticas nas Américas do Norte e do Sul, embora os vírus H5N1 da IAAP antigenicamente distintos não associados a infecção em humanos tenham sido identificados em aves nos EUA.[30]

Etiologia

O reservatório natural para quase todos os vírus da influenza A são as aves aquáticas silvestres (patos, gansos). Dos 18 subtipos de hemaglutinina e 11 de neuraminidase do vírus da influenza A identificados até o momento, quase todos (com exceção de H17N10, H18N11 identificados em morcegos) foram

identificados em aves.[31] Outras espécies animais também podem ser infectadas pelo vírus da influenza A, incluindo porcos, mamíferos marinhos, cavalos, cachorros, gatos e morcegos. O vírus da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) pode causar desde infecção assintomática a doença fatal em pássaros selvagens e aves domésticas. O vírus H5N1 da IAAP foi identificado pela primeira vez na Escócia em 1959. Entretanto, o vírus progenitor H5N1 da IAAP de todas as linhagens asiáticas do vírus H5N1 da IAAP que circulam em pássaros foi identificado em 1996 a partir de um ganso infectado no sul da China.

A maioria dos casos de H5N1 da IAAP em humanos é esporádica e associada a contato direto (por exemplo, toque) ou exposição muito próxima com aves de quintal doentes ou mortas (geralmente galinhas), e uma variação sazonal observada em casos humanos é semelhante aos surtos em aves.[18] [32] [33] [34] No entanto, outros fatores de risco incluem visitar um mercado de aves vivas[35] [36] [37] e manter contato próximo, prolongado e sem proteção com um caso humano de H5N1 da IAAP.[17] Em alguns casos, um possível risco de exposição não foi identificado, sugerindo uma possível exposição ambiental ou contato próximo com uma pessoa desconhecida infectada.[38] Um grupo de casos de H5N1 da IAAP entre membros consanguíneos da mesma família sugere o potencial para elevada suscetibilidade genética. No entanto, a transmissão entre humanos permanece rara.[39] [40] [41] [42] [43] A transmissão nosocomial rara também foi documentada.[1] [2] [44] No momento, não há evidências de transmissão contínua entre humanos do vírus H5N1 da IAAP.

Estudos experimentais em furões demonstraram que o vírus H5N1 da IAAP pode adquirir características que aprimoram a transmissibilidade através de gotículas respiratórias e, assim, elevam o risco de transmissão entre humanos.[45] Das diversas substituições de aminoácidos associadas ao aumento da transmissão respiratória nesse modelo de mamífero, algumas já são encontradas nos vírus H5N1 da IAAP atualmente em circulação entre as aves.[46] As chances de mutações espontâneas, resultando em capacidade de transmissão elevada, são muito baixas.[47] Uma alteração na epidemiologia atual dos casos de H5N1 da IAAP em humanos, incluindo grupos epidemiologicamente relacionados ou casos não relacionados, poderia sugerir aumento da capacidade de transmissão resultante de mutações virais e aumento do potencial pandêmico.[48] No entanto, investigações de um aumento importante nos casos de H5N1 da IAAP em humanos no Egito durante 2014-2015 apontaram o aumento na realização de testes diagnósticos em pessoas expostas, e não das mutações virais, como a provável causa do aumento na detecção de casos.[49] [50]

Os vírus da influenza A estão sujeitos a rearranjo genético. Acredita-se que vírus pandêmicos prévios tenham surgido em populações humanas através de mutação de um reservatório zoonótico (H1N1 de 1918), de rearranjo genético entre os vírus da influenza aviária de baixa patogenicidade e da influenza A sazonal (H2N2 de 1957, H3N2 de 1968) e de rearranjo genético entre a gripe suína A (H1N1) triplamente rearranjada e outros vírus da gripe suína A (H1N1 de 2009).[51] [52]

Fisiopatologia

O vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) se liga a receptores com ácidos siálicos ligados a galactose pelas ligações alfa-2,3, que são principalmente, mas não totalmente, distribuídos no trato respiratório inferior humano.[53] [54] Tais receptores também foram relatados no trato gastrointestinal humano.[55] Além disso, a conformação estrutural específica, não só a afinidade da ligação do receptor, pode ser importante na ligação dos receptores no trato respiratório superior.[56] O vírus H5N1 da IAAP, obtido de amostras clínicas humanas com a capacidade de se ligar aos tecidos do trato respiratório superior, também foi relatado.[53] [57] A replicação viral do H5N1 da IAAP elevada e prolongada no trato respiratório inferior induz citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias,[58] [59] resultando em extravasamento capilar

pulmonar, dano alveolar difuso e lesão pulmonar aguda, podendo causar o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A viremia do H5N1 da IAAP foi relatada em casos fatais,[59] assim como foi reportado que a disseminação do vírus H5N1 da IAAP infectou tecidos cerebrais; foram documentados isolamento viral no líquido cefalorraquidiano, infecção gastrointestinal e transmissão vertical com evidências de vírus na placenta e nas células pulmonares do feto.[20] [60] A hemofagocitose reativa também foi relatada.[60]

O vírus da influenza aviária A, incluindo o vírus H5N1 da IAAP, pode ser potencialmente transmitido a seres humanos por diferentes modalidades.

- Acredita-se que o contato direto (toque) e a exposição próxima a aves doentes ou mortas ou a produtos aviários infectados constituam o principal risco de transmissão dos vírus da influenza aviária A para humanos.[17]
- A inalação de material aerossolizado (por exemplo, fezes de aves) contendo vírus H5N1 da IAAP infecciosos constitui uma provável via de transmissão de aves para humanos.
- Também foi levantada a hipótese da autoinoculação das membranas mucosas após contato direto com material contendo o vírus H5N1 da IAAP (ao tocar ou limpar aves infectadas) ou da transmissão para membranas mucosas através do contato indireto (fômites) de superfícies contaminadas com fezes de aves ou produtos contendo o vírus H5N1 da IAAP.
- O consumo de produtos aviários mal cozidos, incluindo sangue de aves infectadas, foi identificado como potencial fator de risco em investigações de campo, mas não se sabe se a transmissão pode ocorrer por infecção primária pelo vírus H5N1 da IAAP do trato gastrointestinal humano.

Classificação

Patogenicidade

As cepas do vírus da influenza aviária A são classificadas como influenza aviária de baixa patogenicidade (IABP) ou influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) com base nos critérios moleculares e de patogenicidade.

- A maioria das cepas são vírus da IABP e causam infecções assintomáticas ou doença leve em aves. As cepas dos vírus da IABP H6N1, H7N2, H7N3, H7N7, H7N9, H9N2, H10N7 e H10N8 infectaram humanos causando doenças diversas, desde conjuntivite até doenças não fatais do trato respiratório inferior e superior ou doenças graves do trato respiratório inferior e óbito (H7N9, H10N8).[3] [4] [5] [6] [7]
- As cepas de IAAP identificadas até o momento são dos subtipos H5 e H7 e podem causar doenças graves em aves. As infecções pelo vírus da IAAP em humanos variam de doenças assintomáticas a graves ou fatais. Casos esporádicos raros de infecção pelo vírus da IAAP em humanos foram detectados com os vírus H5N1, H5N6, H7N3 e H7N7 e causaram um amplo espectro de doenças, desde conjuntivite (H7N3, H7N7) até pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e desfechos fatais (H7N7, H5N1, H5N6).[8] [9] [10] [11] Vírus de linhagem asiática IAAP H7N9 foram detectados e reportados da República Popular da China pela primeira vez em fevereiro de 2017.

Estrutura antigênica (clados)

Em 2014, o Grupo de Trabalho para a Evolução do H5N1 na Organização Mundial da Saúde/Organização Mundial para a Saúde Animal/Organização para Alimentação e Agricultura publicou uma revisão para a nomenclatura do H5N1 de IAAP.[12] De acordo com este sistema de nomenclatura revisado, as cepas do vírus H5N1 da IAAP em circulação entre aves são classificadas em diversos clados e subdivididas em subclados e linhagens.[13] [14] As cepas do vírus H5N1 da IAAP em circulação agora incluem clados e subclados 1.1, 2.1, 2.2, 2.3 e 7.[15] Outras subdivisões de subclados antígenicamente distintos em circulação também foram descritas (por exemplo, 1.1.1, 1.1.2, 2.1.3, 2a, 2.3.2, 2.3.4, e 7.2) e continuam a sofrer deriva antigênica.[12] [16] Essas alterações antigênicas têm implicações importantes para o desenvolvimento de vacinas. Clados que infectaram humanos incluem 0, 1, 2 e 7.[17] O vírus H5N1 da IAAP continua causando infecções humanas raras e esporádicas, incluindo desfechos fatais. A maioria das infecções humanas pelo vírus H5N1 da IAAP desde 2005 foi com as cepas do vírus de clado 2. As cepas do vírus H5N1 da IAAP continuam evoluindo entre as aves infectadas.

Prevenção primária

O meio primário para conter o vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) em comunidades e diminuir o risco à saúde humana é a imunização de aves para o H5N1 ou o abate imediato de aves com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP com desinfecção do ambiente contaminado. A forma mais eficaz de evitar a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP é minimizar a exposição evitando o contato direto ou próximo com aves doentes ou mortas em países afetados pelo vírus H5N1 da IAAP.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e as organizações de saúde pública nacionais não recomendam restrições de viagens a países afetados pelo H5N1 da IAAP. Recomenda-se, entretanto, que as pessoas evitem contato com aves com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, com animais em mercados de alimentos vivos em países afetados pelo H5N1 da IAAP e quaisquer superfícies que possam estar contaminadas por fezes de aves ou outros animais com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.[17]

As vacinas contra influenza A (H5N1) foram consideradas seguras e imunogênicas.[67] [68] [69] Várias vacinas estão licenciadas em todo o mundo, inclusive na Europa e nos EUA, para uso em crianças e adultos em situações pandêmicas. Os EUA contêm um estoque nacional que pode ser usado se o vírus passar a ser transmitido facilmente de pessoa para pessoa.[70] O status de desenvolvimento e disponibilidade de vacinas candidatas está disponível na Organização Mundial da Saúde (OMS).

[WHO: candidate vaccine viruses and potency testing reagents for influenza A (H5N1)]

Recomenda-se que os profissionais da saúde em países endêmicos do vírus H5N1 da IAAP recebam vacinação anual contra influenza sazonal, a fim de diminuir o risco de transmissão nosocomial dos vírus da influenza sazonal no ambiente de atendimento de saúde. A prevenção de influenza sazonal entre pessoas expostas ao vírus H5N1 da IAAP também pode diminuir o risco teórico de coinfeção humana com influenza sazonal A e os vírus H5N1 da IAAP e de rearranjo viral (um evento que poderia causar o surgimento de uma cepa de vírus potencialmente pandêmica).

A maioria das organizações de saúde pública considera desnecessário o uso de oseltamivir por via oral ou quimioprofilaxia antiviral com zanamivir por via inalatória para a prevenção primária se o equipamento de proteção individual apropriado e as precauções de controle de infecção forem utilizados.

São recomendadas medidas padronizadas de proteção pessoal (por exemplo, isolamento domiciliário, etiqueta quanto aos hábitos respiratórios, higiene das mãos) para diminuir a disseminação da infecção; no entanto, medidas adicionais também podem ser recomendadas durante pandemias, incluindo:[71]

- Quarentena voluntária em domicílio
- Uso de máscaras faciais por pessoas que estão doentes (ou que não estão)
- Fechamento de escolas, universidades ou creches
- Medidas de distanciamento social (por exemplo, locais de trabalho, concentrações em massa)
- Medidas de limpeza de superfícies ambientais.

Rastreamento

Não há indicação para o rastreamento da população assintomática fora dos estudos de pesquisas epidemiológicas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher egípcia de 32 anos de idade, anteriormente saudável e que cria galinhas em seu quintal, desenvolveu agudamente uma fadiga generalizada e febre de $>38.8^{\circ}\text{C}$ (102°F) por 2 dias. Ela apareceu com tosse, produção de escarro sanguinolento, dispneia e dor torácica pleurítica. Ela também apresentou dor abdominal vaga, bem como com um pouco de diarreia aquosa. Seu estado respiratório decaiu nos 2 dias seguintes, fazendo com que sua família a levasse imediatamente para o hospital. Uma radiografia torácica mostrou condensação multilobar. A contagem plaquetária e de linfócitos estava baixa e a de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) estava alta. Nenhum outro membro da família esteve doente. Eles relataram que muitas aves estavam doentes ou morreram na região ultimamente, e que a paciente preparou e comeu recentemente galinhas que aparentavam estar doentes.

Caso clínico #2

Um homem de 55 anos de idade, norte-americano de origem vietnamita, com hipertensão, desenvolveu febre progressiva, tosse produtiva e dispneia logo após retornar do Sudeste Asiático para os EUA no inverno. Ele passou os 3 meses anteriores em uma área rural do Vietnã. Sua família relatou que estavam ocorrendo mortes disseminadas entre as aves no vilarejo onde ele ficou. Ele teve contato com aves de quintal que morreram 5 dias antes do início dos sintomas, e comprou recentemente galinhas e patos vivos em um mercado de aves vivas. Ele está taquipneico, com uma saturação de oxigênio de 90% e apresenta murmúrios vesiculares diminuídos na base posterior do pulmão esquerdo. Uma radiografia torácica demonstra condensação no lobo inferior esquerdo. Os achados de exames laboratoriais incluem leucocitose, anemia, trombocitose e hipoxemia.

Outras apresentações

O início da doença se manifesta com sinais e sintomas consistentes com uma infecção febril do trato respiratório superior. A progressão clínica para doença do trato respiratório inferior grave geralmente ocorre em pacientes por volta dos dias 3 a 6. [18] Pode haver insuficiência de múltiplos órgãos.[19] Foram reportadas encefalite e meningoencefalite.[20] [21] Uma doença clinicamente leve (febre e sintomas de infecção do trato respiratório superior) foi documentada, especialmente em crianças encaminhadas para tratamento precoce, no Egito e em outros países.[22] [23] [24] A maioria dos pacientes, ao serem internados, apresentam febre e achados clínicos semelhantes aos de pneumonia grave adquirida na comunidade.[25]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Pessoas com infecção decorrente do vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) apresentam sintomas semelhantes aos de pneumonia causada por outras etiologias infecciosas (incluindo os vírus da influenza sazonal A ou B e os vírus H1N1 de 2009). Existe um amplo espectro de doenças, apresentando desde sintomas subclínicos ou somente sintomas leves até comprometimento respiratório grave e óbito. No entanto, a maioria dos pacientes com infecção por vírus (H5N1) da IAAP fica gravemente

doente, refletindo quadro clínico tardio e tratamento antiviral tardio, identificados por meio de achados de casos de base hospitalar.

Dado que a infecção humana com o vírus H5N1 da IAAP é rara (mesmo entre pessoas com exposições de alto risco), a avaliação diagnóstica e a terapia devem considerar as etiologias alternativas. Caso haja a preocupação de que um paciente possa estar com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, deve-se usar precauções para o controle da infecção, incluindo máscara facial, óculos de proteção, avental descartável e luvas.

Novas infecções pelo vírus da influenza A são uma doença de notificação compulsória nos EUA e em outros países.

História

Uma história de contato direto (toque) ou contato próximo com animais (principalmente aves doentes ou mortas), ou ainda suspeita ou confirmação de pessoas infectadas pelo vírus H5N1 da IAAP nos 7 dias anteriores por uma pessoa com doença respiratória febril, deve suscitar a cogitação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP. História recente de viagem a um país afetado pelo vírus H5N1 da IAAP também deve suscitar a consideração de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP no diagnóstico diferencial de um paciente que apresenta febre e sintomas respiratórios. Um viajante que retornou ao Canadá após visitar a China apresentou febre, dor torácica pleurítica e dor abdominal, tendo evoluído para doença do trato respiratório inferior com meningoencefalite e falecido vítima de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.[21]

O início da doença se manifesta com sinais e sintomas consistentes com uma infecção febril do trato respiratório superior. Uma tosse produtiva ou seca e dispneia são sintomas comuns. Foram relatados sintomas inespecíficos consistentes com enfermidade do tipo influenza (incluindo conjuntivite, rinorreia, cefaleia, faringite, mialgia e fadiga). A progressão clínica para doença do trato respiratório inferior grave ocorre em muitos pacientes durante os dias 3 a 6. Uma doença clinicamente leve (febre e sintomas de infecção do trato respiratório superior) foi documentada. A maioria dos pacientes, ao ser internada, apresenta febre e achados clínicos semelhantes aos de pneumonia grave adquirida na comunidade. Diversos sintomas gastrointestinais primários inespecíficos (dor abdominal, vômitos, diarreia) foram relatados em crianças e adultos com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.

A maioria dos pacientes internados em hospital com H5N1 apresenta doença grave do trato respiratório inferior, podendo ocorrer disfunção ou insuficiência de múltiplos órgãos (renal, respiratória, hepática e cardíaca). Outras complicações relatadas incluem hemofagocitose, choque refratário necessitando de suporte vasopressor, coagulação intravascular disseminada, abortos espontâneos em gestantes e encefalite.

Exame físico

Os achados do exame físico em casos de infecção grave geralmente são consistentes com pneumonia grave decorrente de outras etiologias e podem incluir febre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), taquipneia e anormalidades na ausculta torácica (incluindo estertores, sibilância e murmúrios vesiculares focais diminuídos).[17] De forma menos comum, o exame físico também pode mostrar evidências de sinais de características atípicas (por exemplo, estado mental alterado, convulsões e doença diarreica febril progredindo para pneumonia).

Uma enfermidade leve com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP pode não ser distinguível de infecção pelo vírus da influenza humana descomplicada, especialmente em crianças. Os achados do exame físico

incluem infecção no trato respiratório superior e sinais e sintomas constitucionais como febre, tosse, rinorreia e/ou mal-estar.

Investigações iniciais

Dada a raridade da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, é importante que a avaliação diagnóstica também inclua investigação de uma ampla gama de processos de doenças mais comuns que também podem se apresentar como doença respiratória febril, além da investigação de patógenos respiratórios endêmicos da região onde a infecção possa ter ocorrido.

A avaliação de primeira linha de pacientes suspeitos de ter infecção pelo vírus H5N1 da IAAP deve incluir o seguinte.

- Exames laboratoriais, incluindo pelo menos um hemograma completo com bioquímica básica e diferencial e enzimas hepáticas, além de uma radiografia torácica. Os achados comuns em casos graves podem incluir leucopenia, linfopenia e trombocitopenia leve a moderada, mas esses achados laboratoriais não estão presentes em todos os casos e não tendem a ser úteis para distinguir a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP daquelas por outros patógenos respiratórios.
- A oximetria de pulso deve ser realizada em pacientes com dispneia para avaliar seu status de oxigenação, bem como a gasometria arterial, se considerada necessária.
- A cultura bacteriana e a coloração de Gram do escarro e a hemocultura devem ser realizadas como parte da avaliação da pneumonia bacteriana primária e coinfeção bacteriana potencial. A infecção pelo vírus da influenza sazonal deve ser considerada, visto que é muito mais comum que a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.
- Outros testes de vírus respiratórios podem ser considerados em certas circunstâncias (p. ex., o vírus sincicial respiratório em crianças pequenas, etiologias de múltiplos vírus em pacientes imunocomprometidos). Os pacientes apresentando sintomas atípicos (por exemplo, gastrointestinais ou neurológicos) devem receber uma investigação adequada direcionada para etiologias alternativas para esses processos.

Recomendamos que os médicos busquem diagnósticos alternativos caso encontrem um paciente com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP. Como sempre, a investigação deve ser direcionada para os achados clínicos anormais.

Teste viral específico

O teste diagnóstico de H5N1 da IAAP definitivo e recomendado consiste em reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) de espécimes respiratórios, incluindo RT-PCR convencional ou em tempo real, usando primers e sondas específicas de H5. À medida que as cepas do vírus H5N1 da IAAP continuam evoluindo, o teste por RT-PCR usando primers e sondas atualizadas é essencial. No entanto, a RT-PCR para o vírus H5N1 da IAAP geralmente não está disponível em ambientes clínicos. Muitos laboratórios de saúde pública regionais, a maioria dos laboratórios nacionais e alguns laboratórios privados podem realizar a RT-PCR para o vírus H5N1 da IAAP. Em pacientes não intubados, os espécimes respiratórios preferíveis são swabs nasais e orofaríngeos. Os swabs orofaríngeos têm um rendimento diagnóstico mais alto que outros espécimes do trato respiratório superior. Os swabs nasais e nasofaríngeos são os preferidos para detectar outros vírus respiratórios, incluindo os vírus da influenza sazonal. Os profissionais da saúde que coletam espécimes clínicos de pacientes com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP devem seguir as recomendações de precaução de controle da infecção e usar equipamento de proteção individual apropriado.^{[72] [73] [74]} Devem ser usados swabs de Dacron ou hastes de plástico ou alumínio. O uso de swabs com pontas

de algodão ou hastes de madeira não é recomendado, pois elas podem interferir no ensaio por RT-PCR. Idealmente, múltiplos espécimes respiratórios para teste devem ser coletados de vários locais respiratórios de pacientes com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, incluindo de múltiplos dias, pois o teste de um único espécime pode não detectar o vírus H5N1 da IAAP. Os pacientes intubados também devem submeter-se à coleta de aspirados endotraqueais para teste de H5N1 da IAAP. A broncoscopia e a toracocentese não são procedimentos recomendados para o único propósito de coletar espécimes clínicos para teste de H5N1 da IAAP, mas, se coletados para outras finalidades diagnósticas, os espécimes do fluido do lavado broncoalveolar e do líquido pleural também podem ser examinados. As organizações de saúde pública governamentais possuem diversos recursos online úteis para ajudar os médicos a determinar se um paciente em particular deve submeter-se ao exame de espécimes clínicos para o vírus H5N1 da IAAP, e essas organizações têm agentes de saúde disponíveis para consultar e ajudar os médicos na avaliação, exame e manejo de casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP humano. O teste por RT-PCR leva aproximadamente 4 horas para produzir os resultados preliminares, porém a logística do teste e o tempo de transporte podem atrasar os resultados. A cultura viral não deve ser realizada exceto em um laboratório experiente e avançado de biossegurança nível 3 ou superior seguindo as precauções de uso de equipamento de proteção individual recomendado e de controle de infecção.

Testes diagnósticos rápidos, no local de atendimento, comercialmente disponíveis para influenza são insensíveis e inespecíficos para o vírus H5N1 da IAAP e, portanto, não devem ser usados para o diagnóstico de H5N1 da IAAP.

O soro na convalescência e na fase aguda pareado, coletado com cerca de 2 a 3 semanas de intervalo e testado por meio de métodos sorológicos de laboratórios especializados, pode potencialmente produzir um diagnóstico retrospectivo da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em um paciente com doença clinicamente compatível, mas não pode informar as decisões de manejo clínico.^[72] Todos os testes positivos em espécimes clínicos do vírus H5N1 da IAAP em humanos devem ser confirmados pelo laboratório de referência de H5 da Organização Mundial da Saúde (OMS); a OMS também aceita resultados positivos para H5 de um número limitado de laboratórios nacionais designados pela OMS. Os resultados positivos de laboratórios para infecção humana pelos vírus da influenza aviária A, incluindo o vírus H5N1 da IAAP, devem ser relatados para a OMS de acordo com os regulamentos sanitários internacionais.

Fatores de risco

Fortes

contato próximo com aves infectadas

- Contato direto (toque) ou exposição próxima (≤ 1 m) com aves doentes ou mortas ou outras aves com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária altamente patogênica (IAAP).
- A maioria das pessoas com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP foi exposta direta ou proximamente sem proteção a aves infectadas doentes ou mortas antes do início da doença, mas a exposição parece raramente resultar em infecção por vírus H5N1 da IAAP. Todos os anos, muitas pessoas são expostas ao vírus H5N1 da IAAP, mas somente uma proporção muito pequena é infectada.

viagem recente a um país no qual se relataram casos de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP

- História recente de viagem a um país afetado pelo vírus H5N1 da IAAP também deve suscitar a consideração de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP no diagnóstico diferencial de um paciente que apresenta febre e sintomas respiratórios. Um viajante que retornou ao Canadá após visitar a China apresentou febre, dor torácica pleurítica e dor abdominal, tendo evoluído para doença do trato respiratório inferior com meningoencefalite e falecido vítima de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.[21]

exposição ambiental ao vírus H5N1

- O contato direto (toque) com fezes de aves e a visita a mercados de aves vivas em países endêmicos de H5N1 da IAAP são fatores de risco para a infecção.[36] [37]
- A exposição a água parada em regiões onde o H5N1 da IAAP foi disseminado entre aves também foi sugerida como um possível fator de risco.[61] A maioria das pessoas com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP teve exposição sem proteção direta ou próxima com aves infectadas doentes ou mortas antes do início da doença, mas a exposição parece raramente resultar em infecção por vírus H5N1 da IAAP. Todos os anos, muitas pessoas são expostas ao vírus H5N1 da IAAP, mas somente uma pequena proporção é infectada.

Fracos

contato próximo com humanos infectados

- O risco é mais alto entre membros consanguíneos de uma mesma família.[41] Fator de risco raramente implicado, geralmente em cuidadores de um membro da família consanguínea que esteja doente. O risco é definido como contato desprotegido direto ou próximo prolongado (1-2 m) com pessoa doente com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP. Foi relatada a transmissão nosocomial do vírus H5N1 da IAAP de um paciente para um profissional da saúde.[44] No entanto, pesquisas sorológicas de profissionais da saúde, sem equipamento de proteção individual ou com equipamento inadequado ao tratar pacientes com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP confirmada, demonstraram risco muito baixo de transmissão.[62] [63] [64]

rotina laboratorial com o vírus H5N1

- Não foi documentada a transmissão do vírus H5N1 da IAAP para profissionais de laboratório que usam técnicas adequadas e equipamento de proteção individual seguindo precauções de biossegurança apropriadas.
- As práticas e procedimentos de segurança de nível 2 são o requisito mínimo para a manipulação de espécimes suspeitos de conter o vírus H5N1 da IAAP.[65] Os padrões de contenção avançados de biossegurança nível 3 são o requisito mínimo para a cultura de suspeita de vírus H5N1 da IAAP.[65] Uma pequena pesquisa de sorologia, em profissionais de laboratório expostos ao vírus H5N1 da IAAP com uso de equipamento de proteção individual incompleto e adesão às precauções de biossegurança, não demonstrou evidências sorológicas de infecção pregressa pelo vírus H5N1 da IAAP.[66]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem o contato próximo com aves infectadas e a exposição ambiental ao vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP).

tosse (comum)

- Pode ser seca ou produtiva. Hemoptise foi descrita, mas não é comum.

doença semelhante à gripe (influenza) (comum)

- Alguns sintomas inespecíficos consistentes com enfermidade do tipo influenza foram relatados (incluindo conjuntivite, rinorreia, cefaleia, faringite, mialgia e fadiga).

dispneia (comum)

- Varia de leve a grave.

febre (comum)

- Em geral, febre de $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) ocorre no início da evolução da doença e frequentemente persiste, em especial com doença grave.

estertores, roncos (comum)

- Achados na ausculta, descritos em pacientes com H5N1 da IAAP.

sibilo (comum)

- Achados na ausculta, descritos em pacientes com H5N1 da IAAP.

murmúrios vesiculares reduzidos (comum)

- Achados na ausculta, descritos em pacientes com H5N1 da IAAP.

taquipneia (comum)

- Geralmente se desenvolve nos 5 primeiros dias da doença.

Outros fatores de diagnóstico**dor abdominal, vômitos, diarreia (incomum)**

- Diversos sintomas gastrointestinais primários inespecíficos foram relatados em crianças e adultos com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.

estado mental alterado (incomum)

- Sintomas neurológicos inespecíficos foram relatados.

convulsões (incomum)

- Sintomas neurológicos inespecíficos foram relatados.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Descritos na maioria dos pacientes em uma pequena série de casos. 	leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> • Descritos na maioria dos pacientes em uma pequena série de casos. 	aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) elevadas
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica isoladamente não descarta pneumonia bacteriana ou viral. 	pode estar normal, pode mostrar infiltrados compatíveis com pneumonia em casos graves
oximetria de pulso <ul style="list-style-type: none"> • Indicada para pacientes com dispneia ou suspeita de pneumonia. 	pode apresentar hipóxia
coloração de Gram de expectoração <ul style="list-style-type: none"> • A pneumonia bacteriana primária e a coinfeção bacteriana potencial devem ser avaliadas. Poucas coinfeções foram relatadas em pacientes com H5N1 da IAAP, exceto com pneumonia associada à ventilação mecânica. 	visualização dos organismos infecciosos se houver coinfeção bacteriana potencial ou pneumonia bacteriana
cultura bacteriana do sangue e do escarro <ul style="list-style-type: none"> • A pneumonia bacteriana primária e a coinfeção bacteriana potencial devem ser avaliadas. 	crescimento de organismo infeccioso, se houver coinfeção bacteriana potencial ou pneumonia bacteriana
reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) de amostras respiratórias <ul style="list-style-type: none"> • Exame clínico recomendado para o diagnóstico da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP usando primers e sondas específicas para H5 para detectar RNA viral de H5N1 da IAAP em espécimes clínicos respiratórios.[75] [76] Ambos os ensaios por RT-PCR convencional e em tempo real podem ser usados para detectar RNA viral de H5N1 da IAAP em laboratórios nacionais, laboratórios de saúde pública locais altamente especializados ou alguns laboratórios de centros acadêmicos. A RT-PCR para o vírus H5N1 da IAAP não está disponível na maioria dos ambientes clínicos. Os primers e sondas específicas do H5 devem ser atualizados regularmente. A RT-PCR para os vírus da influenza A e B pode confirmar um diagnóstico de influenza sazonal. • Os resultados positivos para o H5 de laboratórios nacionais devem ser confirmados pelos laboratórios de referência de H5 da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelos centros de colaboração da influenza da OMS. A OMS também aceita resultados de ensaios por RT-PCR de alguns laboratórios nacionais de influenza.[77] [78] 	positiva para ácido ribonucleico (RNA) viral específico de H5

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
cultura viral de espécimes respiratórios <ul style="list-style-type: none"> A cultura viral não produzirá resultados oportunos para o manejo clínico e deve ser realizada em um laboratório avançado de biossegurança nível 3. A cultura viral pode ser realizada em laboratórios de referência de H5 da OMS e em centros de colaboração da influenza da OMS. A cultura viral é importante para a vigilância virológica, o monitoramento antigênico para seleção da cepa da vacina e a avaliação e análise das características virais como rearranjo genético, afinidade da ligação do receptor e susceptibilidade antiviral. Os resultados positivos para o teste de espécimes clínicos para RNA viral H5N1 da IAAP por RT-PCR devem ser cultivados por um laboratório de referência de H5 da OMS ou por um laboratório de um centro de colaboração da influenza da OMS. 	positiva para o vírus H5N1

Novos exames

Exame	Resultado
teste sorológico para anticorpo específico do H5N1 para diagnóstico retrospectivo <ul style="list-style-type: none"> O teste sorológico para anticorpos do vírus H5N1 da IAAP não está rotineiramente disponível, não é capaz de informar o manejo clínico e não deve ser considerado para fins de diagnóstico clínico. Pode ser realizado somente em alguns laboratórios especializados, como os laboratórios de referência de H5 da OMS, usando vírus H5N1 da IAAP vivos em um ensaio de microneutralização em condições avançadas de biossegurança nível 3. Outros ensaios sorológicos incluem o ensaio de inibição de hemaglutinina de eritrócito de cavalo ou avaliação das respostas das células T específicas do H5N1 da IAAP.[79] O soro na convalescência e na fase aguda coletado no prazo adequado pode produzir um diagnóstico retrospectivo da infecção do vírus H5N1 da IAAP. Um aumento de quatro vezes no nível de anticorpos específicos do H5N1 após um período de 2 a 4 semanas da coleta de sangue inicial é diagnóstico de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em um paciente com doença clinicamente compatível. Os testes sorológicos que usam ensaios padrão de inibição da hemaglutinação da influenza são inespecíficos para o vírus H5N1 da IAAP e não são recomendados. 	aumento de quatro vezes nos anticorpos específicos do H5N1

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia adquirida na comunidade	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Os estudos diagnósticos devem ser considerados com base nas orientações locais bem como nos padrões microbianos em uma comunidade particular. O isolamento de organismos como <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Streptococcus</i> do grupo A por cultura de escarro e hemocultura e através de resposta à terapia típica confirmam o diagnóstico. Os achados da radiografia torácica para pneumonia típica são compatíveis com condensação. Resultados positivos em testes específicos para H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) não descartam coinfeção, embora não tenha sido identificada coinfeção bacteriana na maioria dos casos de H5N1 da IAAP, exceto em pacientes intubados com pneumonia associada à ventilação mecânica. A infecção por vírus da influenza sazonal com coinfeção bacteriana é mais comum.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia atípica	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Confirmação da infecção por patógenos atípicos (incluindo patógenos da pneumonia atípica como <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Legionella pneumophila</i>) por cultura de escarro, hemocultura ou outros testes específicos. O diagnóstico de pneumonia atípica não descarta infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP), mas uma coinfeção com o vírus H5N1 da IAAP e patógenos da pneumonia atípica não foi relatada.
Infecção por vírus da influenza sazonal	<ul style="list-style-type: none"> Causa mais comum de morbidade grave em crianças pequenas, adultos mais velhos e pessoas com afecções clínicas crônicas subjacentes (por exemplo, doença cardiopulmonar, imunossuprimidos). É mais provável que seja uma condição autolimitada com sintomas mais leves entre pessoas previamente saudáveis. Pode ocorrer doença do trato respiratório inferior grave entre crianças previamente saudáveis, adultos jovens, gestantes e pessoas com obesidade mórbida. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames diagnósticos confirmando a infecção por outro vírus respiratório não descartam infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, mas não foi relatada coinfeção com o vírus H5N1 da IAAP e outros vírus respiratórios.
Infecção pela influenza aviária A (H7N9)	<ul style="list-style-type: none"> A epidemia tem se focado geograficamente na China. A maioria dos pacientes requerem hospitalização para o tratamento da pneumonia e/ou insuficiência respiratória e frequentemente se apresentam logo após o início dos sintomas, em contraste com a apresentação tardia frequentemente observada na infecção por H5N1. Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é positiva para RNA viral específico para H7.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecções respiratórias endêmicas	<ul style="list-style-type: none"> As infecções respiratórias devido a patógenos endêmicos na região onde ocorreu a infecção devem ser consideradas (por exemplo, infecção micótica endêmica, melioidose em partes do Sudeste Asiático). Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames diagnósticos confirmando a infecção por uma pneumonia atípica não descartam a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, mas não foram relatadas coinfeção com H5N1 da IAAP e infecções respiratórias endêmicas.
Infecção pelo vírus sincicial respiratório	<ul style="list-style-type: none"> Causa mais comum de infecção do trato respiratório inferior em crianças com idade inferior a 1 ano. Causa significativa e frequentemente não reconhecida de infecção do trato respiratório inferior em pacientes mais velhos e imunossuprimidos. Dá origem a sintomas do trato respiratório superior e inferior atingindo a intensidade máxima em 3 a 5 dias e remitindo em 7 a 10 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> Os ensaios rápidos usando tecnologia de captura de antígeno são a base do algoritmo de diagnóstico, visto que a identificação pela cultura pode levar de 4 dias a 2 semanas.[80] Os exames diagnósticos confirmando a infecção por outro vírus respiratório não descartam infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, mas não foi relatada coinfeção com o vírus H5N1 da IAAP e com outros vírus respiratórios.
Síndrome respiratória aguda grave (SARS)	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. Ambos podem ter início rápido de febre, tosse e pneumonia. A ausência de casos confirmados desde 2004 torna o diagnóstico de SARS fora do ressurgimento do vírus muito improvável. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de SARS requer uma suspeita clínica elevada e deve ser informado pela vigilância global para infecções pelo coronavírus associado à SARS (SARS-CoV). Testes para vírus da influenza são negativos. Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) positiva para SARS-CoV.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos casos está epidemiologicamente associada à Península Arábica. Muitos casos estão associados à transmissão nosocomial. Ocorreram casos de transmissão zoonótica de camelos dromedários e transmissão limitada e não sustentada entre humanos. Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. Os sintomas comuns são doença respiratória grave e aguda com febre, tosse, dispneia e dificuldades respiratórias. A maioria dos pacientes apresenta pneumonia, insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Muitos também apresentam sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia), enquanto outros apresentam insuficiência renal. 	<ul style="list-style-type: none"> A RT-PCR é positiva para coronavírus da MERS. O exame pode ser encontrado em alguns laboratórios de saúde pública internacionais, particularmente em regiões afetadas pela MERS.

Critérios de diagnóstico

Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC): orientação preliminar sobre definições de caso para investigações de infecção humana pelo vírus da influenza aviária A altamente patogênica (H5N1) nos EUA[81]

Caso confirmado:

- Infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária altamente patogênica (IAAP) em um paciente, confirmada pelo Laboratório de Influenza do CDC ou um laboratório de saúde pública certificado pelo CDC usando métodos aceitos pelo CDC e pelo Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE).
- A confirmação de infecção pelo vírus da influenza aviária A (H5N1) pode ser feita por laboratórios de saúde pública seguindo protocolos aprovados pelo CDC para detecção do vírus da influenza aviária A (H5N1) ou por laboratórios usando um teste autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA específico para a detecção do vírus da influenza aviária A (H5N1).

Caso provável:

- Doença compatível com influenza em um paciente que atende aos critérios de exposição (abaixo) e para o qual o teste diagnóstico laboratorial é positivo para influenza A, negativo para H1, negativo

para H1pdm09 e negativo para H3 por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real e, portanto, não pode ser classificado em subtipos.

Caso sob investigação:

- Doença compatível com influenza em paciente que atende algum dos critérios de exposição (abaixo) e para o qual os resultados do exame laboratorial não são conhecidos ou estão pendentes.

Critérios de exposição:

- Pacientes com viagem recente (dentro de <10 dias do início da doença) para áreas onde pessoas foram infectadas pelo vírus H5N1 da IAAP ou para áreas onde se sabe que os vírus H5N1 da IAAP estão circulando; OU
- Pacientes que tiveram contato próximo recente (dentro de <10 dias do início da doença) com casos confirmados ou suspeitos de infecção humana pelo vírus da influenza aviária A (H5N1). O contato próximo pode ser considerado como estar a cerca de 2 m (6 pés) de um caso suspeito ou confirmado enquanto estava doente (começando 1 dia antes do início da doença e continuando até a resolução da doença). Isso inclui profissionais da saúde que oferecem cuidados para um caso suspeito ou confirmado, membros da família de um caso suspeito ou confirmado, pessoas que moram ou passaram a noite com um caso suspeito ou confirmado e outras pessoas que tiveram contato físico próximo semelhante; OU
- Exposição sem proteção ao vírus H5N1 da IAAP vivos em um laboratório.

Organização Mundial da Saúde (OMS): definições de caso para infecções humanas pelo vírus da influenza A (H5N1)[82]

Pessoa sob investigação:

- Uma pessoa a qual autoridades de saúde pública decidiram investigar sobre uma possível infecção pelo H5N1.

Caso suspeito de H5N1:

- Uma pessoa apresentando doença do trato respiratório inferior aguda inexplicada com febre >38 °C (>100.4 °F) e tosse, dispneia ou dificuldade respiratória E uma ou mais das seguintes exposições nos 7 dias anteriores ao início dos sintomas:
 - Contato próximo (no limite de 1 m [3.2 pés]) com uma pessoa (por exemplo, cuidando, falando ou tocando) que é um caso suspeito, provável ou confirmado de H5N1
 - Exposição (por exemplo, manipulação, abate, depenação, desossamento, preparo para consumo) a aviários ou aves silvestres, seus restos ou a ambientes contaminados por suas fezes em uma área onde há suspeita ou confirmação de infecções pelo H5N1 em animais ou humanos no último mês
 - Consumo de produtos aviários crus ou malcozidos em uma área onde há suspeita ou confirmação de infecções pelo H5N1 em animais ou humanos no último mês
 - Contato próximo com um animal com infecção por H5N1 confirmada que não seja em um aviário ou aves silvestres (por exemplo, gato ou porco)
 - Manipulação de amostras (animais ou humanas) com suspeita de conter o vírus H5N1 em um laboratório ou em outro ambiente.

Caso provável de H5N1 (notificar a OMS):

- Definição provável 1: uma pessoa que atende aos critérios de um caso suspeito E um dos seguintes critérios adicionais:
 - Infiltrados ou evidência de pneumonia aguda na radiografia torácica associada à evidência de insuficiência respiratória (hipoxemia, taquipneia grave); ou
 - Confirmação laboratorial positiva de uma infecção por influenza A, mas evidência laboratorial insuficiente para infecção pelo H5N1.
- Definição provável 2: uma pessoa que veio a óbito em decorrência de uma doença respiratória aguda inexplicada que é considerada epidemiologicamente associada pelo tempo, local e exposição a um caso provável ou confirmado de H5N1.

Caso confirmado de H5N1 (notificar a OMS):

- Uma pessoa que atende aos critérios de um caso suspeito ou provável E um dos seguintes resultados positivos conduzidos em um laboratório nacional, regional ou internacional de influenza cujos resultados do teste para H5N1 são aceitos pela OMS como confirmatórios:
 - Isolamento de um vírus H5N1
 - Resultados positivos da reação em cadeia da polimerase para H5 de testes usando dois alvos diferentes para reação em cadeia da polimerase (por exemplo, primers específicos para influenza A e hemaglutinina H5)
 - Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos de neutralização para H5N1 com base em testes de um espécime no soro agudo (coletado 7 dias ou menos após o início dos sintomas) e um espécime no soro na convalescência. O título de anticorpos neutralizantes na convalescência também deve ser de 1:80 ou mais
 - Um título de anticorpos de microneutralização para H5N1 de 1:80 ou maior em um único espécime no soro coletado no 14º dia ou mais tarde após o início dos sintomas e um resultado positivo usando outro ensaio sorológico: por exemplo, um título de inibição da hemaglutinação de eritrócito de cavalo de 1:160 ou maior ou um resultado de Western blot positivo específico para H5.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há uma abordagem padronizada para o tratamento clínico de humanos com infecção pelo H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP); os cuidados de suporte e a terapia antiviral com inibidores da neuraminidase são considerados a base do tratamento.[83] Os pacientes com doença grave decorrente de infecção pelo vírus H5N1 apresentam achados clínicos semelhantes aos da pneumonia causada por outras etiologias infecciosas. Considerando-se que a infecção humana pelo vírus H5N1 da IAAP é rara (mesmo entre pessoas com exposições de alto risco), a avaliação diagnóstica e a terapia também devem considerar as etiologias alternativas.

Muitos departamentos de saúde nacionais e locais, bem como a Organização Mundial da Saúde (OMS), possuem excelentes documentos de orientação online:

[WHO: avian and other zoonotic influenza]

[CDC: avian influenza - information for health professionals and laboratorians]

Muitos departamentos de saúde locais podem auxiliar diretamente os médicos para determinar quais pessoas precisam ser examinadas, facilitando os exames e ajudando no tratamento dos casos.

Exposição sem proteção a um caso suspeito ou confirmado: quimioprofilaxia antiviral

A decisão de usar quimioprofilaxia antiviral deve ser considerada caso a caso e orientada de acordo com a natureza da exposição ao vírus H5N1 da IAAP e o subsequente risco de evoluir para infecção. Não existe nenhum ensaio clínico prospectivo para orientar as recomendações de quimioprofilaxia antiviral da OMS.[84] [85] As diretrizes são baseadas em dados observacionais para os casos de vírus H5N1 da IAAP e estudos de pacientes com influenza sazonal.[85]

Recomenda-se observação estrita e quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir ou zanamivir para os profissionais da saúde após exposição próxima sem proteção a um caso sintomático, suspeito ou confirmado de H5N1 da IAAP (no limite de 2 m) no ambiente de atendimento de saúde, bem como para os membros domiciliares e os contatos próximos de uma pessoa com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP. Os departamentos de saúde pública locais ou nacionais devem ser contatados para orientação. Se for administrada quimioprofilaxia antiviral pós-exposição, ela deverá ser realizada duas vezes ao dia (frequência de dosagem do tratamento) em vez de uma vez ao dia por causa da possibilidade de que a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP já tenha ocorrido.[86] Se a exposição foi de duração limitada e já cessou, recomenda-se a quimioprofilaxia por 5 dias a partir da última exposição conhecida. Se houver probabilidade de que a exposição continua ocorrendo (por exemplo, no ambiente domiciliar), são recomendados 10 dias.[86]

Suspeita de infecção pelo vírus (H5N1) A da IAAP

Quando existe suspeita elevada de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, é adequado o isolamento do paciente e o tratamento precoce com inibidores da neuraminidase empíricos, de acordo com as diretrizes existentes, enquanto se espera os resultados dos exames laboratoriais específicos. Oseltamivir administrado por via oral ou enteral é o tratamento primário preferencial. Zanamivir por via inalatória pode ser usado como um esquema alternativo em pacientes não intubados.[84] É importante observar que a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em humanos parece ser muito rara, e os médicos devem considerar diagnósticos alternativos ao avaliar pacientes com suspeita de H5N1 da IAAP.

É altamente recomendável o contato com departamentos de saúde pública locais ou nacionais para orientação. A terapia antiviral não deve ser protelada pela coleta de espécimes para diagnóstico ou exames laboratoriais. Evidência disponível sugere que o diagnóstico precoce está associado a desfechos clínicos melhores.[87]

Confirmação de infecção pelo vírus da influenza aviária A (H5N1)

A maioria dos pacientes internados em hospital com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP apresenta pneumonia viral de rápida progressão causando síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e insuficiência de múltiplos órgãos.[17] Os pacientes com reconhecimento precoce da doença e que iniciam terapias antivirais e de suporte podem apresentar melhores desfechos clínicos. Os departamentos de saúde pública locais ou nacionais devem ser contatados para orientação.

Embora não haja uma abordagem padronizada para o manejo clínico de seres humanos com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, a OMS recomenda que os cuidados de suporte sigam diretrizes publicadas baseadas em evidências para a síndrome clínica presente (por exemplo, choque séptico, insuficiência respiratória e SDRA).[17] [88] De acordo com a OMS, os pacientes que apresentam doença clínica progressiva ou grave, incluindo pneumonite viral, insuficiência respiratória e SDRA em decorrência da infecção pelo vírus da influenza, não devem ser tratados com corticosteroides sistêmicos, a menos que indicado por outras razões (por exemplo, insuficiência adrenal, choque séptico refratário) ou como parte de um protocolo de pesquisa aprovado.[84]

Se a exposição a fatores de risco estiver presente ou for suspeita, a terapia antiviral empírica deve ser iniciada o mais cedo possível. A terapia antiviral (inibidores da neuraminidase) não deve ser protelada pela coleta de espécimes para diagnóstico ou exames laboratoriais. Oseltamivir administrado por via oral ou enteral é o tratamento primário preferencial. Não há dados disponíveis de ensaio clínico controlado publicado sobre a eficácia do oseltamivir para o tratamento de pacientes com H5N1 da IAAP. No entanto, a OMS recomenda fortemente a terapia com oseltamivir para pacientes com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP com base nos dados retrospectivos.[85] Estudos observacionais não controlados sugeriram um benefício na sobrevida pela terapia precoce com oseltamivir nesses pacientes, especialmente quando os antivirais são administrados no início da evolução clínica ou antes do início da SDRA.[17] [22] [24] [38] [59] [89] [90] O tratamento com oseltamivir para a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em crianças com menos de 1 ano de idade é recomendado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA e pela OMS. A posologia para crianças é baseada no peso. As crianças podem apresentar eventos adversos cutâneos, comportamentais e neurológicos singulares e, portanto, deve-se ter cuidado extra com essa população. Eventos adversos graves não foram, em geral, relatados durante o tratamento de pacientes com H5N1 da IAAP ou em revisões sistemáticas em adultos com influenza sazonal. Zanamivir por via inalatória pode ser usado como um esquema alternativo em pacientes não intubados.[84]

Quando a evolução clínica permanecer grave ou progressiva, apesar do tratamento antiviral de ≥ 5 dias, a OMS recomenda o monitoramento da replicação e propagação do vírus e o teste de suscetibilidade do medicamento antiviral, se possível. Foram relatadas ocorrências de resistência ao oseltamivir durante o tratamento de pacientes com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.[91] [92] Além disso, foi relatada a infecção pelo vírus H5N1 A da IAAP com suscetibilidade reduzida "de novo" ao oseltamivir (antes da exposição ao oseltamivir).[93] Em 2010, nenhum dos isolados do vírus H5N1 da IAAP testados pela OMS apresentou mutações da neuraminidase conhecidas por preverem a resistência ao oseltamivir.[18] O tratamento com a combinação de oseltamivir e zanamivir não é recomendado devido ao potencial de antagonismo.[94]

A administração isolada de inibidores da proteína M2 (amantadina ou rimantadina) como terapia de primeira linha não é recomendada. De acordo com a OMS, uma combinação de um inibidor da neuraminidase e um inibidor M2 deve ser considerada se os dados da vigilância local demonstrarem que o vírus H5N1 da IAAP é ou pode ser suscetível, mas isso deve ser feito somente no contexto de pesquisa ou coleta de dados prospectivos.[85] Os médicos devem determinar com cuidado quais pacientes poderiam receber uma terapia combinada.[85]

Procedimentos de controle de infecção

Dado o potencial de infecciosidade e virulência do vírus H5N1 da IAAP, recomendam-se precauções de controle de infecção avançadas. Todas as estratégias de controle de infecção incluem as precauções padrão de higiene das mãos. É possível haver ligeiras diferenças na recomendação de controle de infecção entre a OMS e algumas organizações de saúde pública nacionais. Portanto, se houver suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP em um paciente, recomenda-se que os médicos consultem as diretrizes de controle de infecção nacionais.

A OMS recomenda o uso do seguinte equipamento de proteção individual antes do contato com o paciente:[95]

- Jaleco de mangas longas limpo, não esterilizado; se forem usados jalecos de tecido, um avental plástico deve ser adicionado se for previsto o respingo de sangue ou fluidos corporais
- Luvas limpas, não esterilizadas
- Proteção facial: (1) máscara clínica e viseira ou óculos de proteção ou (2) um escudo facial.

A duração das precauções acima depende da idade do paciente com H5N1 da IAAP:

- Pacientes com idade ≥ 12 anos: 7 dias após a remissão da febre
- Pacientes com idade < 12 anos: até 21 dias após o início dos sintomas.

Se o paciente sair do hospital antes desse prazo, é recomendada a continuação da quarentena no domicílio.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
profissionais da saúde expostos e não protegidos e contatos próximos com casos confirmados/suspeitos		
.....	1a	observação ± inibidor da neuraminidase pós-exposição
suspeita de infecção		
.....	1a	isolamento + inibidor da neuraminidase
.....	mais	controle de infecção

Agudo		(resumo)
doença confirmada		
.....	1a	cuidados de suporte
.....	mais	inibidores da neuraminidase
.....	mais	controle de infecção
.....	adjunto	inibidores da proteína M2

Opções de tratamento

Inicial

profissionais da saúde expostos e não protegidos e contatos próximos com casos confirmados/suspeitos

1a observação ± inibidor da neuraminidase pós-exposição

Opções primárias

» **oseltamivir**: crianças ≥3 meses de idade: 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias; crianças >1 ano de idade e ≤15 kg de peso corporal: 30 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias; crianças >15-23 kg de peso corporal: 45 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias; crianças >23-40 kg de peso corporal: 60 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias; crianças >40 kg de peso corporal e adultos: 75 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

O CDC recomenda a dosagem de duas vezes ao dia em vez do esquema de quimioprofilaxia típico administrado uma vez ao dia. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>
Não é recomendado para quimioprofilaxia em crianças <3 meses de idade, a menos que a situação seja considerada crítica. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>

Opções secundárias

» **zanamivir**: crianças ≥5 anos de idade e adultos: 10 mg (2 puffs) por via inalatória duas vezes ao dia por 5-10 dias
O CDC recomenda a dosagem de duas vezes ao dia em vez do esquema de quimioprofilaxia típico administrado uma vez ao dia. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease

Inicial

and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>

- » A decisão de usar quimioprofilaxias antivirais deve ser considerada caso a caso e orientada de acordo com a avaliação da exposição ao vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) e subsequente risco de evoluir para infecção. Não existe nenhum ensaio clínico prospectivo para orientar as recomendações de quimioprofilaxia da Organização Mundial da Saúde (OMS). As diretrizes são baseadas em dados observacionais para os casos de H5N1 da IAAP e seus contatos e em estudos de influenza sazonal.[85]
- » Recomenda-se observação estrita e quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir ou zanamivir para os profissionais da saúde após exposição próxima sem proteção a um caso sintomático, suspeito ou confirmado de H5N1 da IAAP (no limite de 2 m) no ambiente de atendimento de saúde, bem como para os membros domiciliares e os contatos próximos de uma pessoa com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP. Os departamentos de saúde pública locais ou nacionais devem ser contatados para orientação.
- » O oseltamivir é a opção preferida para gestantes.[96]
- » As crianças podem apresentar eventos adversos cutâneos, comportamentais e neurológicos singulares com inibidores da neuraminidase; portanto, deve-se ter cuidado extra com essa população.
- » Se for administrada quimioprofilaxia antiviral pós-exposição, ela deverá ser realizada duas vezes ao dia (frequência de dosagem do tratamento) em vez de uma vez ao dia por causa da possibilidade de que a infecção pelo vírus H5N1 da IAAP já tenha ocorrido.[86]
- » Se a exposição foi de duração limitada e já cessou, recomenda-se a quimioprofilaxia por 5 dias a partir da última exposição conhecida. Se houver probabilidade de que a exposição continua ocorrendo (por exemplo, no ambiente domiciliar), são recomendados 10 dias.[86]

Inicial

» As doses recomendadas são baseadas nas diretrizes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.[96]

suspeita de infecção

1a

isolamento + inibidor da neuraminidase

Opções primárias

» **oseltamivir**: crianças <14 dias de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças de 14 dias a 1 ano de idade: 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >1 ano de idade e ≤15 kg de peso corporal: 30 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >15-23 kg de peso corporal: 45 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >23-40 kg de peso corporal: 60 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >40 kg de peso corporal e adultos: 75 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias

A OMS recomenda um regime de dosagem de oseltamivir uma vez ao dia em crianças com <14 dias de idade; contudo, o CDC e a American Academy of Pediatrics recomendam um regime de dosagem de duas vezes ao dia. 23999962 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/e1089.long> Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> Doses menores devem ser consideradas para crianças que não estejam sendo alimentadas regularmente por via oral e/ou aquelas que apresentam uma comorbidade clínica concomitante que possa reduzir significativamente a função renal.

Opções secundárias

» **zanamivir**: crianças ≥7 anos de idade e adultos: 10 mg (2 puffs) por via inalatória duas vezes ao dia por 5 dias

» Quando existe suspeita elevada de H5N1 da IAAP, é adequado fazer o isolamento do paciente e o tratamento precoce com inibidores da neuraminidase empíricos, de acordo com

Inicial

as diretrizes existentes, enquanto se espera os resultados dos exames laboratoriais específicos. É importante observar que a infecção pelo vírus H5N1 A da IAAP em humanos parece ser muito rara e os médicos devem considerar diagnósticos alternativos ao avaliar pacientes com suspeita de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.

» Oseltamivir administrado por via oral ou enteral é o tratamento medicamentoso antiviral recomendado.[17] [22] [38] [59] Zanamivir por via inalatória pode ser usado como um esquema alternativo em pacientes não intubados.[84]

» O oseltamivir é a opção preferida para gestantes.[96]

» As crianças podem apresentar eventos adversos cutâneos, comportamentais e neurológicos singulares com inibidores da neuraminidase; portanto, deve-se ter cuidado extra com essa população.

» O tratamento com a combinação de oseltamivir e zanamivir não é recomendado devido ao potencial de antagonismo.[94]

» As doses recomendadas são baseadas nas diretrizes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.[96]

mais

controle de infecção

» Dado o potencial de infecciosidade e virulência do vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP), recomendam-se precauções de controle de infecção avançadas. Todas as estratégias de controle de infecção incluem as precauções padrão de higiene das mãos. É possível haver ligeiras diferenças nas recomendações de controle de infecção da OMS[95] e de algumas organizações de saúde pública nacionais. Portanto, se houver suspeita de H5N1 da IAAP em um paciente, recomenda-se que os médicos consultem as diretrizes de controle de infecção nacionais.

Agudo

doença confirmada

1a

cuidados de suporte

» A maioria dos pacientes internados em hospital com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP apresenta pneumonia de rápida progressão causando síndrome do desconforto respiratório

Agudo

agudo (SDRA) e insuficiência de múltiplos órgãos.[17] Os pacientes com reconhecimento precoce da doença e que iniciam terapias antivirais e de suporte podem apresentar melhores desfechos clínicos.[98] [99]

» Embora não haja uma abordagem padronizada para o manejo clínico de seres humanos com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, a OMS recomenda que os cuidados de suporte sigam diretrizes publicadas baseadas em evidências para a síndrome clínica presente (por exemplo, choque séptico, insuficiência respiratória e SDRA).[17] [88] De acordo com a OMS, os pacientes que apresentam doença clínica progressiva ou grave, incluindo pneumonite viral, insuficiência respiratória e SDRA em decorrência da infecção pelo vírus da influenza, não devem ser tratados com corticosteroides sistêmicos, a menos que indicado por outras razões (por exemplo, insuficiência adrenal, choque séptico refratário) ou como parte de um protocolo de pesquisa aprovado.[84]

mais inibidores da neuraminidase

Opções primárias

» **oseltamivir:** crianças <14 dias de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças de 14 dias a 1 ano de idade: 3 mg/kg/dose por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >1 ano de idade e ≤15 kg de peso corporal: 30 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >15-23 kg de peso corporal: 45 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >23-40 kg de peso corporal: 60 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; crianças >40 kg de peso corporal e adultos: 75 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias

A OMS recomenda um regime de dosagem de oseltamivir uma vez ao dia em crianças com <14 dias de idade; contudo, o CDC e a American Academy of Pediatrics recomendam um regime de dosagem de duas vezes ao dia. 23999962 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/e1089.long> Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018

Agudo

[internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> Doses menores devem ser consideradas para crianças que não estejam sendo alimentadas regularmente por via oral e/ou aquelas que apresentam uma comorbidade clínica concomitante que possa reduzir significativamente a função renal. A dose para adultos de 150 mg duas vezes ao dia é, em geral, usada para pacientes em estado crítico da doença. World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.6.pdf

Opções secundárias

» **zanamivir**: crianças ≥ 7 anos de idade e adultos: 10 mg (2 puffs) por via inalatória duas vezes ao dia por 5 dias

» Oseltamivir administrado por via oral ou enteral é o tratamento medicamentoso antiviral recomendado.[17] [22] [38] [59] Zanamivir por via inalatória pode ser usado como um esquema alternativo em pacientes não intubados.[84]

» O oseltamivir é a opção preferida para gestantes.[96]

» As crianças podem apresentar eventos adversos cutâneos, comportamentais e neurológicos singulares com inibidores da neuraminidase; portanto, deve-se ter cuidado extra com essa população.

» Esquemas modificados com altas doses de oseltamivir e tratamento de maior duração podem ser considerados caso a caso, porém não existem dados de ensaios clínicos disponíveis para informar as recomendações.[84]

» Oseltamivir demonstrou ser adequadamente absorvido após a administração nasogástrica em adultos mecanicamente ventilados com doença grave por H5N1 da IAAP.[100]

» O tratamento com a combinação de oseltamivir e zanamivir não é recomendado devido ao potencial de antagonismo.[94]

» As doses recomendadas são baseadas nas diretrizes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.[96]

Agudo

mais controle de infecção

» Dado o potencial de infecciosidade e virulência do vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP), recomendam-se precauções de controle de infecção avançadas. Todas as estratégias de controle de infecção incluem as precauções padrão de higiene das mãos. É possível haver ligeiras diferenças nas recomendações de controle de infecção da OMS[95] e de algumas organizações de saúde pública nacionais. Portanto, se houver suspeita de H5N1 da IAAP em um paciente, recomenda-se que os médicos consultem as diretrizes de controle de infecção nacionais.

adjunto inibidores da proteína M2

Opções primárias

» **amantadina**: siga as diretrizes locais, nacionais ou da OMS para as recomendações de dosagem
Não recomendada para monoterapia de H5N1 da IAAP.

OU

» **rimantadina**: siga as diretrizes locais, nacionais ou da OMS para as recomendações de dosagem
Não recomendada para monoterapia de H5N1 da IAAP.

» A administração isolada de inibidores da proteína M2 (amantadina ou rimantadina) como terapia de primeira linha não é recomendada.

» De acordo com a OMS, uma combinação de um inibidor da neuraminidase e um inibidor M2 deve ser considerada se os dados da vigilância local demonstrarem que o vírus H5N1 da IAAP é ou pode ser suscetível, mas isso deve ser feito somente no contexto de pesquisa ou coleta de dados prospectivos.[85]

Novidades

Plasma de convalescente

Em junho de 2006, um paciente de 31 anos de idade com infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) foi tratado com plasma convalescente obtido de um paciente que tinha se recuperado, no início daquele ano, de doença com o vírus H5N1 da IAAP. A carga viral do H5N1 da IAAP de espécimes respiratórios diminuiu após 3 doses de plasma de convalescente, com níveis indetectáveis em 32 horas.[101] Foram relatados dois outros pacientes com H5N1 da IAAP que receberam plasma de convalescente de um caso de H5N1 da IAAP ou de um receptor da vacina de H5N1.[102] Um revisão sistemática sobre a efetividade de plasma de convalescente e imunoglobulina hiperimune no tratamento de infecções respiratórias agudas graves de etiologia viral sugeriu que tal tratamento é seguro e pode reduzir a mortalidade.[103] A terapia com plasma de convalescente é experimental e ainda não está aprovada para uso clínico.

Inibidores da neuraminidase intravenosos

As formulações parenterais de inibidores da neuraminidase foram desenvolvidas e incluem peramivir intravenoso e formas intravenosas de oseltamivir e zanamivir, mas não estão licenciadas ou disponíveis na maioria dos países. O peramivir intravenoso conta atualmente com aprovação nos EUA e na Europa para o tratamento de influenza aguda não complicada em pacientes com idade a partir de 2 anos que ficaram sintomáticos por não mais de dois dias. O zanamivir intravenoso está atualmente disponível com base no uso compassivo através da aplicação de um novo medicamento em fase experimental (IND). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o tratamento com inibidores da neuraminidase intravenosos deve ser usado de acordo com as disposições pertinentes para uso em emergência. Os inibidores da neuraminidase intravenosos não são recomendados para uso fora do contexto dos ensaios clínicos.[84]

Laninamivir

Novo inibidor da neuraminidase de ação prolongada por via inalatória aprovado no Japão para uso contra a influenza humana. É quimicamente semelhante ao zanamivir e é convertido em sua forma ativa nos pulmões, onde concentrações maiores do medicamento persistem, permitindo o tratamento da influenza sazonal com uma única dose de medicamento. Pouco se sabe sobre a eficácia clínica do laninamivir contra o H5N1 da IAAP, e atualmente ele não é recomendado para essa finalidade.[104]

Ribavirina

Embora não licenciada para o tratamento da influenza na maioria dos países, já demonstrou aumentar a eficácia com oseltamivir contra alguns vírus do H5N1 da IAAP em modelos com camundongos.[105] No entanto, estudos de pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SARS) tratados com ribavirina detectaram fortes associações entre a terapia de alta dose e a anemia hemolítica progressiva.[106] Um painel da OMS concluiu que não há dados suficientes sobre sua eficácia ou segurança para recomendar seu uso para o tratamento da influenza.[84]

Corticosteroides

A OMS não recomenda o uso de corticosteroides no manejo da doença provocada pelo H5N1 da IAAP em humanos. Na infecção pelo vírus da influenza sazonal, estudos demonstraram que o uso de corticosteroides está associado a uma replicação viral persistente 7 dias após o início dos sintomas.[107] Um estudo relatou que o uso precoce de glicocorticoides é um fator de risco para a doença crítica e óbito em casos de infecção pelo vírus H1N1 de 2009.[108] Os corticosteroides devem ser usados, contudo, quando indicados por outras razões (por exemplo, exacerbação da asma, insuficiência adrenal, trabalho de parto prematuro).

Recomendações

Monitoramento

A infecção pelo vírus da influenza aviária A (H5N1) é uma doença infecciosa aguda. Os pacientes podem apresentar replicação prolongada do vírus e eliminação de partículas virais e seus períodos hospitalares podem durar até 3 semanas ou mais após o início da doença. Quando os pacientes sobreviventes melhoram clinicamente e recebem alta, podem estar imunes a infecções subsequentes por cepas do vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) semelhantes antigenicamente.

As sequelas em longo prazo de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) incluem fraqueza neuromuscular, diminuição da função pulmonar, transtorno do estresse pós-traumático e declínio cognitivo em pacientes mais velhos.^{[109] [110]}

Recomenda-se observação estrita e quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir ou zanamivir para os profissionais da saúde após exposição próxima sem proteção a um caso sintomático, suspeito ou confirmado de H5N1 da IAAP (no limite de 2 m) no ambiente de atendimento de saúde, bem como para membros domiciliares e contatos próximos de um paciente com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.

Os casos suspeitos devem ser notificados imediatamente às autoridades de saúde pública, que ajudarão com a avaliação diagnóstica, manejo do caso e investigação de contatos.

Instruções ao paciente

Qualquer paciente com suspeita ou confirmação de infecção pelo vírus H5N1 da IAAP deve iniciar o tratamento antiviral assim que possível e ser isolado seguindo as precauções de controle de infecção recomendadas. As autoridades de saúde pública locais e nacionais devem ser contatadas imediatamente. As instruções para a alta ou cuidados domiciliares e o controle do risco de doença clinicamente leve com infecção pelo vírus H5N1 da IAAP devem ser fornecidas pelos departamentos de saúde pública locais e nacionais para se adequar às necessidades do caso em particular. O departamento de saúde determinará se a quarentena de pessoas expostas, outras formas de distanciamento social e outras medidas farmacológicas ou não farmacológicas devem ser postas em prática para evitar a transmissão do vírus H5N1 da IAAP entre pessoas expostas na comunidade. Os médicos não têm a recomendação de tratar casos de H5N1 da IAAP sem orientação e envolvimento diretos dos departamentos de saúde pública locais ou nacionais.

[CDC: [information on avian influenza](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia primária por influenza	curto prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Complicação comum da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP.</p> <p>O tratamento é feito com antivirais logo que possível, oxigênio suplementar e terapia de suporte. O estado respiratório deve ser monitorado e deve ser considerado o suporte ventilatório precoce.</p>		
insuficiência respiratória	curto prazo	alta
<p>Essa é uma complicação comum da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, geralmente decorrente da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Foi documentada entre todas as faixas etárias afetadas.</p> <p>É necessária terapia de suporte e antiviral.</p>		
síndrome do desconforto respiratório agudo	curto prazo	alta
<p>A causa mais comum de insuficiência respiratória.</p> <p>São recomendadas estratégias de ventilação pulmonar protetora baseadas em evidências.</p>		
insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	alta
<p>A insuficiência de múltiplos órgãos, incluindo o comprometimento renal ou cardíaco, é uma complicação comum em pacientes gravemente doentes com H5N1 da IAAP.</p> <p>A terapia de suporte é crucial, assim como a terapia direcionada, quando aplicável. O manejo deve seguir as diretrizes de manejo baseadas em evidências.</p>		
sepse	curto prazo	média
<p>O choque séptico que demanda suporte vasopressor é uma complicação comum da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP primária.</p> <p>O tratamento é de suporte e deve seguir as diretrizes baseadas em evidências existentes para o manejo de choque séptico.</p>		
encefalite	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes apresentam cefaleias, distúrbios comportamentais e estado mental alterado e podem ter convulsões e entrar em coma, como resultado direto da infecção por vírus. A encefalite é uma complicação incomum da infecção pelo vírus H5N1 da IAAP, mas foram descritos casos de infecção do sistema nervoso central (SNC) e detecção de vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR).</p> <p>A infecção subjacente deve ser tratada com antivirais logo que possível e os cuidados de suporte devem ser fornecidos conforme indicado.</p>		
morte	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Ocorre em cerca de 53% dos pacientes com infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS).[26]		
pneumonia adquirida na comunidade	variável	baixa
<p>Embora a superinfecção por patógenos causadores de pneumonia bacteriana (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, estreptococo do grupo A) tenha sido bem descrita em infecções pelo vírus da influenza sazonal A ou B, bem como a infecção pelo vírus da influenza A (H1N1) da pandemia de 2009, a pneumonia bacteriana concomitante com infecção pelo vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) foi raramente relatada.</p> <p>Na maioria dos casos, as terapias empíricas para pneumonia bacteriana e infecção pelo vírus da influenza são iniciadas antes da confirmação do diagnóstico de H5N1 da IAAP. A terapia antibacteriana deve seguir as diretrizes de tratamento baseadas em evidências, estar em conformidade com os padrões de cuidado regionais e ter como alvo os patógenos da pneumonia adquirida na comunidade da região onde ocorreu a infecção.</p>		
pneumonia hospitalar	variável	baixa
<p>Complicação comum da ventilação mecânica e uma das infecções associadas ao atendimento em saúde mais frequentes de todas. Entretanto, tem sido raramente relatada em pacientes com H5N1 da IAAP.[17]</p> <p>A avaliação e o tratamento devem seguir as diretrizes baseadas em evidências.</p>		

Prognóstico

Cerca de 53% dos pacientes com infecção confirmada pelo vírus H5N1 da influenza aviária A altamente patogênica (IAAP) notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS) faleceram desde 2003.[26] Aqueles que tiveram doença progressiva geralmente morreram em decorrência de complicações da síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) e insuficiência de múltiplos órgãos. O reconhecimento precoce da doença e o início precoce do tratamento com oseltamivir podem estar associados a desfechos melhores. A presença de rinorreia parece indicar um melhor prognóstico para crianças com H5N1 da IAAP.[24]

O manejo deve seguir as diretrizes de cuidados clínicos baseadas em evidências para SDRA, choque séptico e outras doenças de cuidados intensivos. Nenhum estudo avaliou as sequelas em longo prazo da infecção entre os sobreviventes, mas a maioria dos sobreviventes apresentou somente uma doença leve.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Avian influenza: guidance and algorithms for managing human cases

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2014

Internacional

Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2007

Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2006

América do Norte

Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses with the potential to cause severe disease in humans

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses associated with severe disease in humans

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Avian influenza: guidance, data and analysis

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2018

Internacional

WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2010

Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2007

WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2006

América do Norte

Community mitigation guidelines to prevent pandemic influenza - United States, 2017

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

CDC health information for international travel (Yellow Book) - influenza

Publicado por: CDC health information for international travel (Yellow Book) - influenza

Última publicação em:
2017

Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Interim guidance on the use of antiviral medications for treatment of human infections with novel influenza A viruses associated with severe human disease

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Interim guidance for infection control within healthcare settings when caring for confirmed cases, probable cases, and cases under investigation for infection with novel influenza A viruses associated with severe disease

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [WHO: cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A\(H5N1\) reported to WHO \(external link\)](#)
2. [WHO: candidate vaccine viruses and potency testing reagents for influenza A \(H5N1\) \(external link\)](#)
3. [WHO: avian and other zoonotic influenza \(external link\)](#)
4. [CDC: avian influenza - information for health professionals and laboratorians \(external link\)](#)
5. [CDC: information on avian influenza \(external link\)](#)

Artigos principais

- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus; Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008;358:261-273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. February 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
- World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- World Health Organization. Infection control recommendations for avian influenza in health-care facilities. 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*. 2005;352:333-340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Wang H, Feng Z, Shu Y, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet*. 2008;371:1427-1434. [Resumo](#)
3. Skowronski DM, Tweed SA, Petric M, et al. Human illness and isolation of low-pathogenicity avian influenza virus of the H7N3 subtype in British Columbia, Canada. *J Infect Dis*. 2006;193:899-900. [Resumo](#)
4. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*. 1999;354:916-917. [Resumo](#)
5. Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:154-159. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Eurosurveillance editorial team. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2007;12:pii=3206. [Texto completo](#) [Resumo](#)

7. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet*. 1996;348:901-902. [Resumo](#)
8. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2196-2199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Nguyen-Van-Tam JS, Nair P, Acheson P, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Euro Surveill*. 2006;11:pii=2952. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Pan M, Gao R, Lv Q, et al. Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: virological and clinical findings. *J Infect*. 2016;72:52-59. [Resumo](#)
11. Yang ZF, Mok CK, Peiris JS, et al. Human infection with a novel avian influenza A (H5N6) virus. *N Engl J Med*. 2015;373:487-489. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:384-388. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. World Health Organization. Evolution of the influenza A(H5) haemagglutinin: WHO/OIE/FAO H5 Working Group reports a new clade designated 2.3.4.4. January 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Smith GJ, Donis RO; World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5 Evolution Working Group. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9:271-276. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of influenza A(H5N1) and influenza A(H9N2) viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines: February 2010. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85:100-107. [Texto completo](#)
16. Nguyen T, Rivaller P, Davis CT, et al. Evolution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) virus populations in Vietnam between 2007 and 2010. *Virology*. 2012;432:405-416. [Resumo](#)
17. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus; Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008;358:261-273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. World Health Organization. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2010. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86:161-166. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis*. 2009;49:279-290. [Texto completo](#) [Resumo](#)

20. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med*. 2005;352:686-691. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Rajabali N, Lim T, Sokolowski C, et al. Avian influenza A (H5N1) infection with respiratory failure and meningoencephalitis in a Canadian traveller. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26:221-223. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Kandeel A, Manoncourt S, Abd el Kareem E, et al. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1101-1107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR,B). Outbreak of mild respiratory disease caused by H5N1 and H9N2 infections among young children in Dhaka, Bangladesh, 2011. *Health Sci Bulletin*. 2011;9:1-12. [Texto completo](#)
24. Oner AF, Dogan N, Gasimov V, et al. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55:26-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Shinde V, Hanshaoworakul W, Simmerman JM, et al. A comparison of clinical and epidemiological characteristics of fatal human infections with H5N1 and human influenza viruses in Thailand, 2004-2006. *PLoS One*. 2011;6:e14809. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
27. World Health Organization. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, November 2003-May 2008. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:415-420. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Centers for Disease Control and Prevention. Highly pathogenic Asian avian influenza A (H5N1) virus. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Update on the continuous spread and expansion of H5N1 highly pathogenic avian influenza: clade 2.3.2.1 in Asia (2010-2012). January 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
30. Centers for Disease Control and Prevention. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in birds and other animals. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Tong S, Zhu X, Li Y, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003657. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Areechokchai D, Jiraphongsa C, Laosiritaworn Y, et al. Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans: Thailand, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(suppl 1):3-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Dinh PN, Long HT, Tien NT, et al. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1841-1847. [Texto completo](#) [Resumo](#)

34. World Health Organization. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2011. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2012;87:117-128. [Texto completo](#)
35. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. J Infect Dis. 1999;180:505-508. [Resumo](#)
36. Zhou L, Liao Q, Dong L, et al. Risk factors for human illness with avian influenza A (H5N1) virus infection in China. J Infect Dis. 2009;199:1726-1734. [Resumo](#)
37. Wan XF, Dong L, Lan Y, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. J Virol. 2011;85:13432-13438. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. Lancet. 2008;372:744-749. [Resumo](#)
39. Horby P, Sudoyo H, Viprakasit V, et al. What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1? Epidemiol Infect. 2010;138:1550-1558. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Human cases of avian influenza A (H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October-November 2007. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:359-364. [Resumo](#)
41. Aditama TY, Samaan G, Kusriastuti R, et al. Risk factors for cluster outbreaks of avian influenza A H5N1 infection, Indonesia. Clin Infect Dis. 2011;53:1237-1244. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Aditama TY, Samaan G, Kusriastuti R, et al. Avian influenza H5N1 transmission in households, Indonesia. PLoS One. 2012;7:e29971. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. N Engl J Med. 2006;355:2186-2194. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med. 2005;353:1374-1385. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. Nature. 2012;486:420-428. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Neumann G, Macken CA, Karasin AI, et al. Egyptian H5N1 influenza viruses-cause for concern? PLoS Pathog. 2012;8:e1002932. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Russell CA, Fonville JM, Brown AE, et al. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. Science. 2012;336:1541-1547. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Uyeki TM, Bresee JS. Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1). Emerg Infect Dis. 2007;13:1969-1971. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Refaey S, Azziz-Baumgartner E, Amin MM, et al. Increased number of human cases of influenza virus A(H5N1) infection, Egypt, 2014-15. Emerg Infect Dis. 2015;21:2171-2173. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. Le MQ, Horby P, Fox A, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1674-1677. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325:197-201. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:591-600. [Resumo](#)
53. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature.* 2006;444:378-382. [Resumo](#)
54. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science.* 2006;312:399. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Shu Y, Li CK, Li Z, et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. *J Infect Dis.* 2010;201:1173-1177. [Resumo](#)
56. Chandrasekaran A, Srinivasan A, Raman R, et al. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin. *Nat Biotechnol.* 2008;26:107-113. [Resumo](#)
57. Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, et al. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor. *J Virol.* 2007;81:9950-9955. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2005;6:135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-1207. [Resumo](#)
60. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet.* 2007;370:1137-1145. [Resumo](#)
61. Cavailler P, Chu S, Ly S, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody in rural Cambodia, 2007. *J Clin Virol.* 2010;48:123-126. [Resumo](#)
62. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e16-e18. [Resumo](#)
63. Liem NT, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:210-215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Schultsz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1158-1159. [Texto completo](#) [Resumo](#)

65. World Health Organization. WHO laboratory biosafety guidelines for handling specimens suspected of containing avian influenza A virus. January 2005 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Ortiz JR, Katz MA, Mahmoud MN, et al. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006. J Infect Dis. 2007;196:1685-1691. [Resumo](#)
67. Prieto-Lara E, Llanos-Mendez A. Safety and immunogenicity of prepandemic H5N1 influenza vaccines: a systematic review of the literature. Vaccine. 2010;28:4328-4334. [Resumo](#)
68. Vesikari T, Forstén A, Herbinger KH, et al. Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. Vaccine. 2012;30:1388-1396. [Resumo](#)
69. Langley JM, Risi G, Caldwell M, et al. Dose-sparing H5N1 A/Indonesia/05/2005 pre-pandemic influenza vaccine in adults and elderly adults: a phase III, placebo-controlled, randomized study. J Infect Dis. 2011;203:1729-1738. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. US Food and Drug Administration. Influenza virus vaccine, H5N1 (for national stockpile). February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
71. Qualls N, Levitt A, Kanade N, et al; CDC Community Mitigation Guidelines Work Group. Community mitigation guidelines to prevent pandemic influenza - United States, 2017. MMWR Recomm Rep. 2017;66:1-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses associated with severe disease in humans. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection. October 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
74. World Health Organization. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. August 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
75. World Health Organization. Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases. August 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
76. World Health Organization. WHO criteria for accepting positive PCR test results of H5 infection in humans from national reference laboratories. May 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
77. World Health Organization. WHO accepts positive PCR test results of H5 infection in humans from the following laboratories. May 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
78. World Health Organization. WHO reference laboratories for diagnosis of influenza A/H5 infection. May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

79. Powell TJ, Fox A, Peng Y, et al. Identification of H5N1-specific T-cell responses in a high-risk cohort in Vietnam indicates the existence of potential asymptomatic infections. *J Infect Dis.* 2012;205:20-27. [Resumo](#)
80. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:561.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions for investigations of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in the United States. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
82. World Health Organization. WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus. August 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
83. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:21-31. [Resumo](#)
84. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. February 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
85. World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
86. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
87. Patel RB, Mathur MB, Gould M, et al. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART analysis of international cases. *PLoS One.* 2014;9:e91630. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, et al. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. *Crit Care Med.* 2007;35:1397-1403. [Resumo](#)
89. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A (H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis.* 2010;202:1154-1160. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Chan PK, Lee N, Zaman M, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1. *J Infect Dis.* 2012;206:1359-1366. [Resumo](#)
91. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353:2667-2672. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature.* 2005;437:1108. [Resumo](#)

93. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, et al. Influenza A H5N1 clade 2.3.4 virus with a different antiviral susceptibility profile replaced clade 1 virus in humans in northern Vietnam. PLoS One. 2008;3:e3339. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. PLoS Med. 2010;7:e1000362. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. World Health Organization. Infection control recommendations for avian influenza in health-care facilities. 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
96. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
97. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Kayali G, Webby RJ, Ducatez MF, et al. The epidemiological and molecular aspects of influenza H5N1 viruses at the human-animal interface in Egypt. PLoS One. 2011;6:e17730. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Fiebig L, Soyka J, Buda S, et al. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. Euro Surveill. 2011;16:19941. [Resumo](#)
100. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. PLoS One. 2008;3:e3410. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2007;357:1450-1451. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. PLoS One. 2008;3:e2985. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J infect Dis. 2015;211:80-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:851-857. [Resumo](#)
105. Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, et al. Oseltamivir-ribavirin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3889-3897. [Texto completo](#) [Resumo](#)

106. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27:494-503. [Resumo](#)
107. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200:492-500. [Resumo](#)
108. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:326-333. [Resumo](#)
109. Lee CM, Hudson LD. Long-term outcomes after ARDS. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22:327-336. [Resumo](#)
110. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*. 2010;303:763-770. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Justin R. Ortiz, MD, MS

Affiliate Assistant Professor of Medicine & Global Health
University of Washington, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: JRO declares that he has no competing interests.

Timothy M. Uyeki, MD, MPH, MPP

Chief Medical Officer

Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: TMU declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Waleed Javaid, MD, FACP, FIDSA

Associate Professor

Medical Director of Infection Control, Infectious Disease, Department of Medicine, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY

DIVULGAÇÕES: WJ declares that he has no competing interests.

An De Sutter, MD, PhD

Associate Professor

Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, Belgium

DIVULGAÇÕES: ADS declares that she has no competing interests.

Nayer Khazeni, MD, MS

Assistant Professor

Pulmonary & Critical Care Medicine, Associate, Center for Health Policy/Center for Primary Care & Outcomes Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: NK declares that she has no competing interests.