



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MONITORIZAÇÃO DE EPIDEMIAS SAZONAIS DE GRIPE COM BASE EM DADOS DE PESQUISA DE MOTORES DE BUSCA

Trabalho submetido por
Andreia Sofia Teixeira Diz
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MONITORIZAÇÃO DE EPIDEMIAS SAZONAIS DE GRIPE COM
BASE EM DADOS DE PESQUISA DE MOTORES DE BUSCA**

Trabalho submetido por
Andreia Sofia Teixeira Diz
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutor Luís Francisco Alexandrino Proença

Outubro de 2014

Dedicatória

Dedico esta dissertação de Mestrado às pessoas mais importantes da minha vida, aos meus pais, irmão, sobrinha e namorado. Que em todas as etapas da minha vida estiveram presentes, e que permitiram a concretização deste objectivo.

Agradecimentos

Quero agradecer ao meu orientador, Doutor Luís Proença, pela forma como me orientou, pelas sugestões científicas e pela disponibilidade demonstrada.

Aos meus pais, Alberto Diz e Ricardina Teixeira, pelo apoio incondicional, carinho, compreensão e por terem feito os possíveis e impossíveis para me proporcionarem a formação neste Instituto.

Obrigado pela confiança que tiveram em mim, mesmo quando as coisas não correram da melhor forma.

Ao meu irmão, João Pedro Diz, pela amizade, incentivo e compreensão.

À minha sobrinha, Joana Diz, por me fazer sempre sorrir até quando estava abatida.

Ao meu namorado, Filipe Botas, pelo carinho, dedicação, motivação, paciência e apoio nos momentos em que eu me encontrava desmotivada.

Às minhas grandes amigas, Ana Rita Monteiro e Catarina Simões, pela amizade e apoio demonstrados ao longo destes anos todos.

Obrigado a todos.

Resumo

A gripe é uma doença respiratória aguda provocada pelo vírus *Influenza*, que se propaga rapidamente de um humano para o outro, benigna e auto-limitada.

As epidemias sazonais ocorrem em ciclos anuais e as pandemias são surtos mundiais de um vírus diferente do que origina as epidemias sazonais. As epidemias sazonais de gripe, no hemisfério norte geralmente ocorrem entre os meses de inverno, ao passo que no hemisfério sul, as epidemias sazonais são mais irregulares e podem surgir ao longo de todo o ano.

As infecções pelo vírus da gripe sazonal anualmente provocam 3-5 milhões de hospitalizações, que resultam em 250.000-500.000 mortes a nível mundial.

A vigilância epidemiológica da gripe é extremamente importante na monitorização, controlo e deteção antecipada de epidemias e pandemias de gripe, desta forma, é possível reduzir a morbidade, mortalidade e os custos económicos dos sistemas de saúde.

Os sistemas de vigilância tradicional da gripe são auxiliados por redes de Médicos-Sentinela e isto permite uma monitorização contínua, atualizada semanalmente, da atividade gripal durante as épocas de epidemias sazonais e pandemias. Apesar da importância e utilidade destes sistemas de vigilância tradicional, eles apresentam algumas desvantagens.

Devido às desvantagens dos sistemas de vigilância tradicional, os epidemiologistas têm realizado diversas investigações sobre fontes de dados alternativas e ferramentas de trabalho para a vigilância epidemiológica da gripe em tempo real.

Todos os dias, milhões de utilizadores da internet no mundo todo efetuam pesquisas de informações através de motores de busca na internet. Esta ação pode ser utilizada como uma inovadora abordagem para otimizar a deteção antecipada de surtos de doenças infecciosas.

Palavras-chave: gripe, motores de busca, epidemias, monitorização

Abstract

Influenza is an acute respiratory illness caused by influenza virus, which spreads easily from one human to another, benign and self-limited.

The annual seasonal epidemics occur in cycles and pandemics are global outbreaks of different causes than the seasonal virus epidemics. Seasonal influenza epidemics in the northern hemisphere usually occur between the months of winter, while in the southern hemisphere, the seasonal epidemics are more irregular and may appear throughout the year.

The infections with seasonal influenza viruses annually cause 3-5 millions of hospitalizations, resulting in 250,000-500,000 deaths worldwide.

Epidemiological surveillance of influenza is extremely important in monitoring, control and early detection of epidemics and pandemics, this way it is possible to reduce morbidity, mortality and economic costs of health systems.

The traditional systems for influenza surveillance are supported by networks of physicians, which allow a continuous monitoring, updated weekly, of the influenza activity during times of seasonal epidemics and pandemics. Despite the importance and usefulness of these traditional surveillance systems, they have some disadvantages.

Due to the disadvantages of traditional surveillance systems, epidemiologists have conducted several investigations of alternative data sources and work tools for epidemiological surveillance of influenza in real time.

Every day, millions of Internet users all over the world perform information searches through search engines on the Internet. This act can be used as an innovative approach to optimize early detection of infectious disease outbreaks.

Keywords: influenza, search engines, epidemics, surveillance

Índice Geral

Dedicatória.....	3
Agradecimentos.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Índice de Figuras.....	9
Lista de Abreviaturas.....	10
1.Introdução.....	11
1.1. Gripe.....	11
1.2. Manifestações clínicas.....	12
1.3. Caracterização do vírus da gripe.....	13
1.4. Transmissão do vírus da gripe.....	16
1.5. Diagnóstico.....	16
1.6. Prevenção.....	17
1.7. Tratamento.....	18
1.8. Pandemias do vírus da gripe.....	19
2. Vigilância Epidemiológica.....	21
2.1. Vigilância epidemiológica tradicional do vírus da gripe.....	21
2.2. Sistema de vigilância epidemiológica em Portugal.....	21
2.3. Vantagens e desvantagens.....	25
3. Sistemas de vigilância epidemiológica da gripe inovadores.....	26
3.1. Sistemas de Participação.....	27
3.1.1. Projeto Influenzanet.....	27
3.1.2. Projeto Epiwork.....	30
3.2. Vantagens e desvantagens dos sistemas participativos.....	32
3.3. Vigilância com base em dados de pesquisa de motores de busca.....	34
4. Projeto <i>Google Flu Trends</i>	36
4.1. Modelos do <i>Google Flu Trends</i>	42
4.1.1. Modelo original.....	42
4.1.2. Modelo atualizado do <i>Google Flu Trends</i> de 2009.....	43
4.1.3. Modelo atualizado do <i>Google Flu Trends</i> de 2013.....	44
4.2. Vantagens e Desvantagens do <i>Google Flu Trends</i>	45

6. Conclusão	46
7. Bibliografia	47

Índice de Figuras

Figura 1: Sintomas provocados por uma infecção pelo vírus da gripe	12
Figura 2: Estrutura tridimensional do vírus <i>Influenza</i>	14
Figura 3: Replicação do vírus <i>Influenza</i>	15
Figura 4: Recolha de amostras de secreções respiratórias da garganta e do nariz	16
Figura 5: Pandemias do vírus da gripe registadas ao longo dos séculos XX e XXI	20
Figura 6: Indicadores de dispersão geográfica da atividade gripal verificados na Europa	23
Figura 7: Indicadores da intensidade da atividade gripal verificados na Europa	24
Figura 8: Número de participantes voluntários na Holanda na época 2013/2014	29
Figura 9: Número de participantes voluntários em Portugal na época 2013/2014	29
Figura 10: Esquema que exemplifica a relação entre os diferentes “work packages” (WP1 – WP8)	32
Figura 11: Página principal do <i>Google Flu Trends</i> (www.google.org/flutrends/)	36
Figura 12: Incidência de gripe nos Estados Unidos da América a nível de estados, cidades e regiões na época de 2014-2015	37
Figura 13: Gráfico da correlação da incidência de gripe nos Estados Unidos da América nas épocas 2003-2013 com os dados do CDC	40
Figura 14: Página do <i>Google Flu Trends</i> dos EUA onde se pode efetuar o download de dados e gráficos relativos a este país	41
Figura 15: Previsões do <i>Google Flu trends</i> vs. dados do CDC para as épocas de gripe de 2004-2013	44

Lista de Abreviaturas

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CS – Centros de Saúde

DEP – Departamento de Epidemiologia

DGS – Direcção-Geral da Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

EISS – European Influenza Surveillance Scheme

EUA – Estados Unidos da América

FCDN – French Communicable Diseases Computer Network

GFT – Google Flu Trends

GISRS – Global Influenza Surveillance and Response System

H – Hemaglutinina

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

IP – Internet Protocol

IVR – Interactive Voice Response

LNRVG – Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe

MS – Médicos-Sentinela

N – Neuraminidase

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Polymerase Chain Reaction (Reacção em cadeia da polimerase)

PNVG – Programa Nacional de Vigilância da Gripe

RNA – Ácido ribonucleico

SG – Síndrome Gripal

SU – Serviços de Urgência

TIC – Tecnologias de Informação e Comunicação

USF – Unidades de Saúde Familiar

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

WP – Work Package (Pacote de trabalho)

1. Introdução

1.1. Gripe

A gripe é uma doença respiratória aguda, que se propaga rapidamente de um humano para o outro, benigna e auto-limitada (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (Direcção-Geral da Saúde, 2008) (George, 2006) (Gulbenkian, 2014). A gripe é provocada pelo vírus *Influenza*, e os seus sintomas são sobretudo respiratórios. O vírus penetra no organismo através de gotículas expelidas por uma pessoa infetada pelo vírus, quando esta tosse ou espirra e pode infetar as células epiteliais do trato respiratório superior (seios nasais, cavidade oral, laringe) da pessoa que inala estas gotículas (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Hovden, Cox, & Haaheim, 2007) (World Health Organization, 2014a).

O período de incubação do vírus da gripe varia entre 1 a 4 dias, após este período surgem os sinais e sintomas associados à gripe (Atkinson, Wolfe, & Hamborsky, 2012) (Gulbenkian, 2014). Um indivíduo que se encontre infetado pode transmitir o vírus da gripe 1 dia antes de aparecerem os sinais clínicos e até 5 a 7 dias após ficar doente. As crianças e as pessoas que têm o seu sistema imunológico fragilizado, podem infetar outros indivíduos por um intervalo de tempo superior (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b).

O vírus da gripe tipicamente provoca epidemias sazonais mas pode também causar pandemias. As epidemias sazonais ocorrem em ciclos anuais e as pandemias são surtos mundiais de um vírus diferente do que origina as epidemias sazonais (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Jhung et al., 2011) (Prachayangprech et al., 2013) (Taubenberger & Morens, 2008) (Taubenberger & Kash, 2011). As epidemias sazonais de gripe, no hemisfério norte geralmente ocorrem entre os meses de Outubro e Março (durante os meses de inverno), ao passo que no hemisfério sul, as epidemias sazonais são mais irregulares e podem surgir ao longo de todo o ano (Atkinson et al., 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Matrajt et al., 2011) (Mereckiene et al., 2014) (Moura, Perdigão, & Siqueira, 2009) (Noh & Kim, 2013) (World Health Organization, 2014a).

A gripe anualmente afeta o mundo todo, com uma taxa de surtos de 5-10% nos adultos e de 20-30% nas crianças (Noh & Kim, 2013) (Preaud et al., 2014) (World Health Organization, 2014a).

Mundialmente, todos os anos os vírus da gripe causam infecções graves que resultam em 3 a 5 milhões de hospitalizações e cerca 250, 000-500,000 mortes (Preaud et al., 2014) (Reperant, Rimmelzwaan, & Osterhaus, 2014) (Shaman & Karspeck, 2012) (van de Sandt, Kreijtz, & Rimmelzwaan, 2012) (Wong & Webby, 2013) (World Health Organization, 2014a).

1.2. Manifestações clínicas

A gripe sazonal humana é normalmente caracterizada por um conjunto de sintomas que têm um início súbito, tais como, febre alta (38-39°C), dor de cabeça, dor de garganta, mialgia, tosse não produtiva, mal-estar geral, fadiga, rinite, espirros e rinorreia (Figura 1) (Atkinson et al., 2012) (Barik, 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Noah & Noah, 2013) (Oshansky & Thomas, 2012) (Wong & Webby, 2013) (World Health Organization, 2014a).

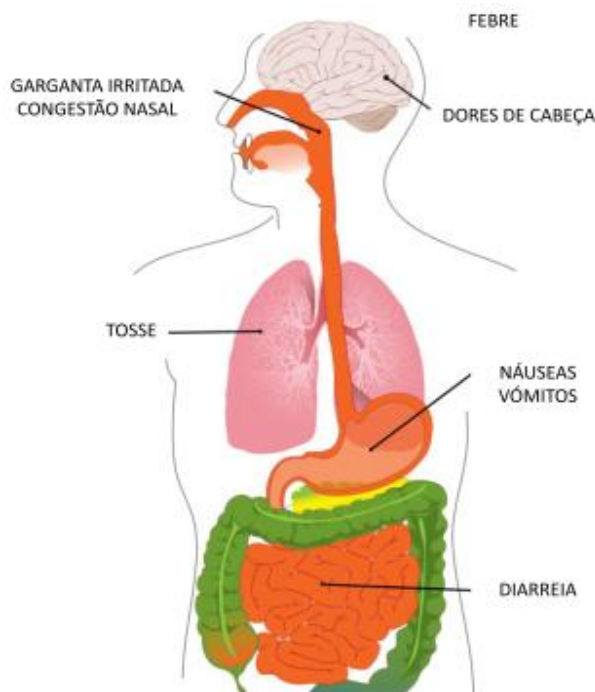


Figura 1 – Sintomas provocados por uma infecção pelo vírus da gripe (adaptado de (Gulbenkian, 2014))

Em adultos saudáveis, a doença geralmente progride para a cura, sem necessidade de intervenção médica em cerca de uma semana (Barik, 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Hovden et al., 2007) (World Health Organization, 2014a). Nas crianças, a gripe pode provocar outros sintomas que são raros nos adultos, tais como, otite média, náuseas, vômitos e diarreia (Barik, 2012) (Gulbenkian, 2014) (Noah & Noah, 2013) (Oshansky & Thomas, 2012).

Alguns indivíduos correm um risco mais elevado de desenvolver complicações, as crianças (com menos de 2 anos de idade), idosos (≥ 65 anos), grávidas, indivíduos com doenças subjacentes, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doenças metabólicas (exemplo: diabetes mellitus), doenças cardiovasculares, doenças renais crónicas (insuficiência renal crónica, por exemplo) e com o sistema imunológico debilitado (Barik, 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Hovden et al., 2007) (Noah & Noah, 2013) (Taubenberger & Morens, 2008) (World Health Organization, 2014a).

As complicações mais graves da gripe são: a bronquite, pneumonia e miocardite (Barik, 2012) (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (Gulbenkian, 2014) (Noah & Noah, 2013) (Taubenberger & Morens, 2008).

A pneumonia pode ser resultado de uma infeção pelo vírus *Influenza*, ou pode ocorrer, após a infeção viral primária, devido a uma infeção bacteriana secundária. Os microrganismos, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* são geralmente os que provocam pneumonias bacterianas secundárias (Atkinson et al., 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Noah & Noah, 2013) (Wong & Webby, 2013).

1.3. Caracterização do vírus da gripe

O vírus *Influenza* pertence à família *Orthomyxoviridae*. Os vírus são constituídos por 8 segmentos de ácido ribonucleico (RNA) de hélice simples, de polaridade negativa e são classificados em três tipos: A, B e C, os tipos A e B são os principais agentes patogénicos nos humanos porque causam epidemias sazonais anualmente (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Freidl et al., 2014) (Lee et al., 2014) (Noh & Kim, 2013) (Taubenberger & Kash, 2011) (van de Sandt et al., 2012).

Os vírus *Influenza* do tipo B e C, infetam principalmente os seres humanos e o tipo A pode infetar diferentes espécies, os seres humanos, aves, suínos, cavalos e é o tipo responsável pelas pandemias. O vírus tipo B causa uma infeção menos grave que o vírus *Influenza* tipo A, o tipo C provoca infeções respiratórias ligeiras (Boivin, Cusack, Ruigrok, & Hart, 2010) (Noda et al., 2012) (Lee et al., 2014) (Noah & Noah, 2013) (Taubenberger & Kash, 2011) (Wong & Webby, 2013). Devido à variabilidade das suas glicoproteínas de superfície do invólucro do vírus: a hemaglutinina e neuraminidase, o vírus *Influenza* do tipo A, é dividido em subtipos (por exemplo, H3N2 e H1N1) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Taubenberger & Kash, 2011).

O vírus tem uma forma esférica, com um diâmetro de 80-120 nanómetros (nm) e 20 micrómetros (μm) de comprimento (Hovden et al., 2007) (Noda et al., 2012) (Rossman, Leser, & Lamb, 2012) (Ueda et al., 2013).

A superfície externa do invólucro do vírus da gripe é constituída por lípidos e por duas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N) (Figura 2) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Freidl et al., 2014) (Lee et al., 2014) (Noda et al., 2012) (Rossman et al., 2012) (van de Sandt et al., 2012).

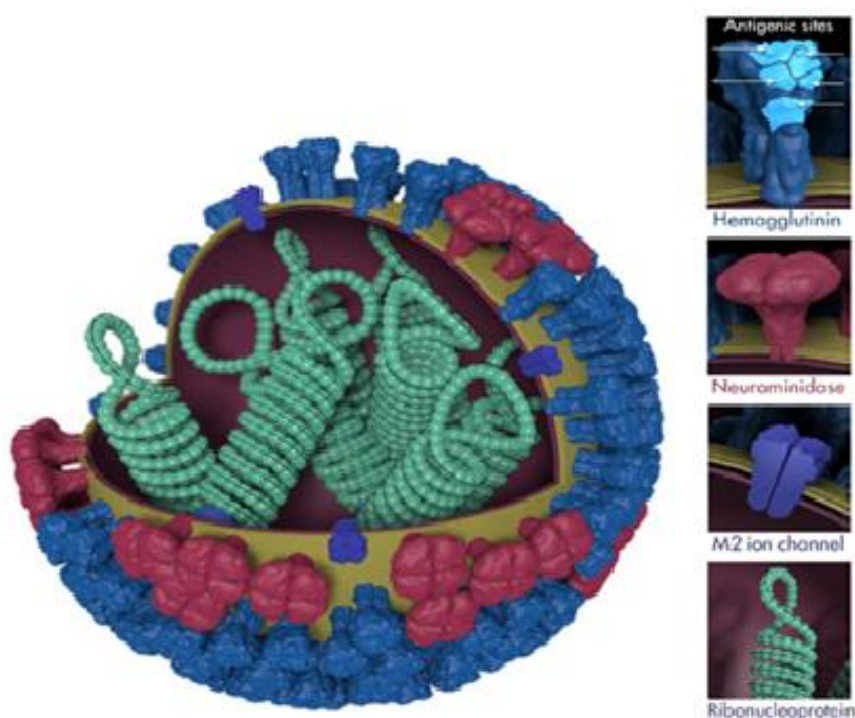


Figura 2 – Estrutura tridimensional do vírus *Influenza* (adaptado de (Centers for Disease Control and Prevention, 2014))

A hemaglutinina é a glicoproteína responsável, pela ligação do vírus aos recetores que contêm ácido siálico das células do hospedeiro e pela fusão do invólucro viral com a membrana celular. A neuraminidase tem um papel essencial na libertação dos vírus recém-produzidos das células infetadas e na propagação destes para outras células (Lee et al., 2014) (Taubenberger & Kash, 2011). Até ao momento são conhecidos 16 subtipos diferentes de hemaglutininas (H1-H16) e 9 de neuraminidases (N1-N9) (Barik, 2012) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Gamblin & Skehel, 2010) (Kobayashi & Suzuki, 2012) (Lu et al., 2013) (Zhang et al., 2010).

A replicação vírus da gripe (Figura 3) ocorre da seguinte maneira: 1) fixação - a hemaglutinina liga-se aos recetores da célula hospedeira que contêm o ácido siálico, 2) absorção – o vírus da gripe é absorvido para o interior da célula hospedeira por via de endocitose, 3) descapsidação – o ácido ribonucleico é libertado, 4) replicação – consiste na síntese das proteínas virais, 5) Montagem – acontece no núcleo da célula hospedeira e 6) extrusão – os vírus recém-formados são libertados pela atividade da glicoproteína neuraminidase (Dubois et al., 2014) (Gamblin & Skehel, 2010) (Rossman et al., 2012).

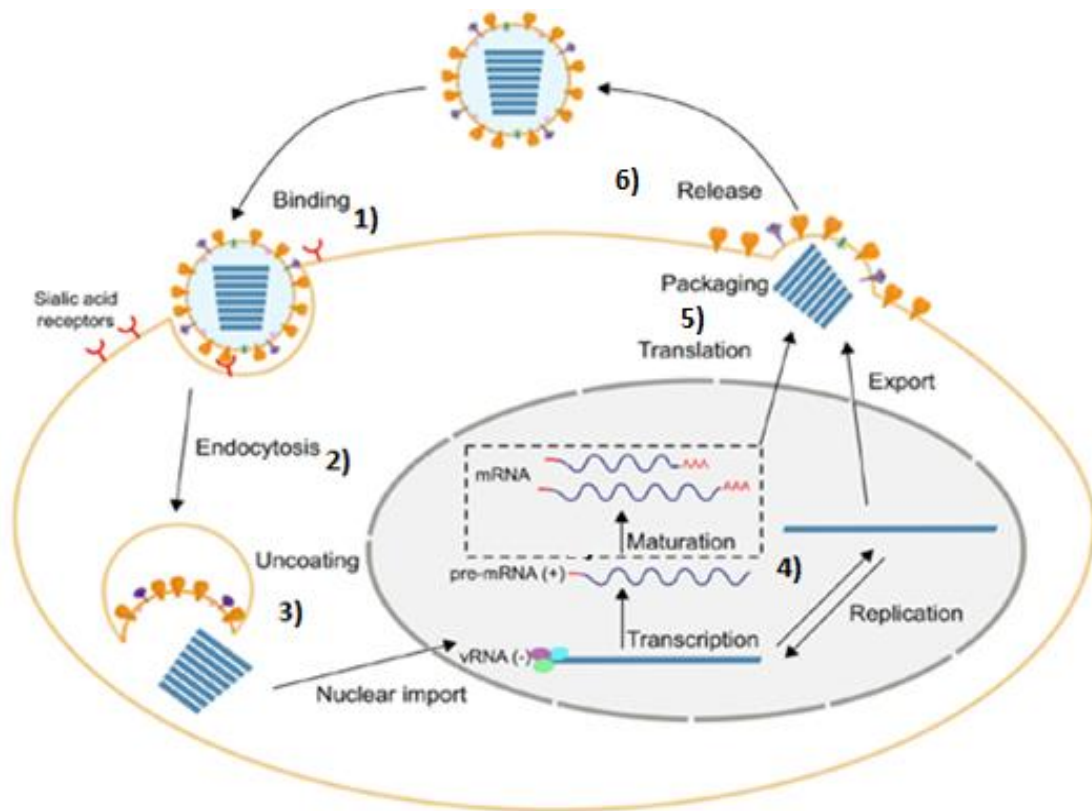


Figura 3 – Replicação do vírus *Influenza* (adaptado de (Dubois et al., 2014))

1.4. Transmissão do vírus da gripe

A gripe propaga-se rapidamente nas populações, principalmente, em lares de idosos e escolas. O vírus da gripe é transmitido de forma direta ou indireta de pessoa para pessoa: transmitido por aerossóis, transmitido quando um indivíduo infetado com o vírus espirra ou tosse expele secreções respiratórias em forma de gotículas, que podem ser inaladas por indivíduos que se encontrem próximos e também é transmitido por mãos que se encontrem contaminadas pelo vírus por estarem em contacto com superfícies, tecidos ou objetos contaminados (Axelsen, Yaari, Grenfell, & Stone, 2014) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Shaman & Kohn, 2009) (Tellier, 2009) (World Health Organization, 2014a).

1.5. Diagnóstico

Normalmente, o diagnóstico de uma infeção pelo vírus da gripe é realizado por um médico através de um exame físico e com base nos sintomas apresentados pelos doentes, como não há certeza se a doença é a gripe define-se como Síndrome gripal (SG). Em alguns casos, pode ser necessário verificar se são outros agentes infecciosos como, o rinovírus, adenovírus, coronavírus, vírus sincicial respiratório (VSR), *Metapneumovirus* humano e o vírus *Parainfluenza* que provocam sintomas parecidos com os da gripe (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Fiore et al., 2011) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Howard et al., 2013) (Klepser, 2014) (World Health Organization, 2012) (Yang et al., 2012).

Para determinar o agente infeccioso é imprescindível efetuar o diagnóstico etiológico, para isto é recolhido amostras de secreções respiratórias da garganta e do nariz (Figura 4). Depois da recolha das amostras, estas são enviadas para o laboratório para serem realizados os testes necessários (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (World Health Organization, 2011). Os testes disponíveis atualmente para o diagnóstico laboratorial são: a) técnicas de imunofluorescência, b) isolamento do vírus em culturas de células, c) Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), d) a inibição de hemaglutinação e e) testes rápidos de deteção dos antigénios do vírus *Influenza* (detetam a presença do vírus em 15 minutos) (Fiore et al., 2011) (Klepser,

2014) (Kumar & Henrickson, 2012) (Talbot & Falsey, 2010) (Temte & Prunuske, 2010) (World Health Organization, 2012).



Figura 4 – Recolha de amostras de secreções respiratórias da garganta e do nariz
(adaptado de (Gulbenkian, 2014))

1.6. Prevenção

A forma mais eficaz e segura de prevenir a mortalidade e diminuir a morbidade, induzidas por uma infecção pelo vírus da gripe, é a vacinação anual. A constante evolução do vírus da gripe faz com que seja necessário reformular a composição das vacinas anualmente (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Noah & Noah, 2013) (Oshansky & Thomas, 2012) (Preaud et al., 2014) (World Health Organization, 2014a).

As vacinas contra a gripe que se encontram disponíveis são: as vacinas inativadas e vivas atenuadas. As inativadas contêm uma mistura de estirpes do vírus *Influenza* dos tipos A e B (Hovden et al., 2007) (Lee et al., 2014) (Noh & Kim, 2013). Na Europa, atualmente, as únicas vacinas utilizadas são as inativadas. Existem três tipos de vacinas inativadas contra o vírus da gripe: inativadas inteiras, inativadas fragmentadas e inativadas sub-unitárias. As vacinas vivas atenuadas são administradas por via nasal e são geralmente usadas na América do Norte, em crianças que não podem ser vacinadas

com as vacinas inativadas (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Lee et al., 2014) (Noh & Kim, 2013) (World Health Organization, 2012).

A composição das vacinas contra a gripe sazonal é recomendada anualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em Fevereiro para o hemisfério norte e em Setembro para o hemisfério sul (Noh & Kim, 2013) (World Health Organization, 2014b). As vacinas sazonais contra a gripe são trivalentes, isto é, contêm duas estirpes do vírus *Influenza* do tipo A e 1 estirpe do vírus *Influenza* do tipo B. Para a época gripal de 2014-2015 a OMS recomenda que para o hemisfério norte a composição das vacinas seja a seguinte: uma estirpe análoga aos vírus A/California/7/2009 (H1N1)pmd09, uma estirpe análoga aos vírus A/Texas/50/2012 (H3N2) e uma estirpe análoga aos vírus B/Massachusetts/2/2012 (Lambert & Fauci, 2010) (Wong & Webby, 2013) (World Health Organization, 2012). De acordo com a Direcção-Geral da Saúde (DGS), em Portugal a vacina contra a gripe deve ser administrada todos os anos na época de outono-inverno (Direcção-Geral da Saúde, 2014).

A DGS aconselha a vacinação anual antigripal para os seguintes grupos prioritários: a) indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos; b) Residentes ou internados por períodos prolongados em instituições prestadoras de cuidados de saúde c) mulheres grávidas com período de gestação superior a 12 semanas; d) indivíduos com doenças crónicas subjacentes ou imunodeprimidos com mais de 6 meses de idade; e) indivíduos prestadores de cuidados de saúde (Direcção-Geral da Saúde, 2014).

A vacina contra a gripe encontra-se contraindicada para pessoas com antecedentes de reacção anafilática aos excipientes ou às proteínas do ovo que existem na maioria das vacinas contra a gripe (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) (Direcção-Geral da Saúde, 2014) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b)

1.7. Tratamento

Os fármacos antivirais que apresentam atividade contra o vírus *Influenza* são utilizados no tratamento e na prevenção da gripe, estes fármacos não são substitutos da vacina mas sim coadjuvantes importantes da vacinação. Para que o benefício seja maior, têm de ser administrados até 48 horas após surgirem os primeiros sintomas da doença (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Health Protection

Agency, 2014) (Klepser, 2014) (Temte & Prunuske, 2010) (World Health Organization, 2014a).

Existem duas classes de fármacos antivirais utilizados contra a gripe: os inibidores da proteína M2 (amantidina e a rimantidina) e os inibidores da neuraminidase (oseltamivir e o zanamivir) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Fiore et al., 2011) (Temte & Prunuske, 2010) (World Health Organization, 2014a). Os inibidores da proteína M2 foram usados por diversos anos, mas são apenas eficazes contra os vírus *Influenza* do tipo A e atualmente algumas estipes já apresentam resistências a estes fármacos (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014b) (Fiore et al., 2011) (World Health Organization, 2012). A OMS recomenda os fármacos inibidores da neuraminidase, como o tratamento de primeira linha contra a gripe, são os fármacos mais recentes e apresentam atividade contra os vírus *Influenza* do tipo A e B (World Health Organization, 2012).

1.8. Pandemias do vírus da gripe

Alguns registos históricos sugerem que os surtos de gripe ocorrem pelo menos desde o século XVI (Noah & Noah, 2013) (Taubenberger & Kash, 2011). As pandemias da gripe correspondem a epidemias que atingem diferentes continentes simultaneamente e são provocadas por vírus da gripe do tipo A (Direcção-Geral da Saúde, 2010) (Taubenberger & Kash, 2011) (World Health Organization, 2012).

Uma das características do vírus da gripe são as variações antigénicas, estas variações fazem com que surjam novos subtipos do vírus, para os quais as populações não apresentam imunidade (Iskander, Strikas, Gensheimer, Cox, & Redd, 2013) (Lagacé-Wiens, Rubinstein, & Gumel, 2010) (Mummert, Weiss, Long, Amigó, & Wan, 2013) (Noh & Kim, 2013) (Taubenberger & Kash, 2011) (Temte & Prunuske, 2010).

As variações antigénicas do vírus da gripe podem ser de dois tipos: variações antigénicas *minor* (*drift* antigénico) e variações antigénicas *major* (*shift* antigénico) (Noh & Kim, 2013) (Temte & Prunuske, 2010) (World Health Organization, 2012). As variações antigénicas *minor* ocorrem nos vírus da gripe do tipo A e B, originam epidemias sazonais (Noh & Kim, 2013). As variações antigénicas *major* são raras, ocorrem em intervalos de 10-40 anos, apenas acontecem no vírus da gripe do tipo A e

estão associadas às pandemias (Direcção-Geral da Saúde, 2008) (Noh & Kim, 2013) (Temte & Prunuske, 2010) (World Health Organization, 2012).

No século XX, foram registadas três grandes pandemias de gripe: a gripe espanhola (subtipo H1N1) em 1918-1919, a gripe asiática (subtipo H2N2) em 1957-1958 e a gripe de Hong Kong (subtipo H3N2) ocorreu em 1968-1969 (Figura 5) (Iskander et al., 2013) (Kasowski, Garten, & Bridges, 2011) (Noah & Noah, 2013) (Noh & Kim, 2013) (van de Sandt et al., 2012). A primeira pandemia de gripe do século XXI aconteceu em 2009-2010 e teve origem numa nova estirpe de vírus da gripe do tipo A (H1N1) (Figura 5) proveniente da recombinação de genes de gripe humana suína e aviária. Ao contrário das pandemias de gripe anteriores, na pandemia de 2009-2010 a mortalidade e as hospitalizações foram mais baixas do que nas epidemias de gripe sazonais (Correia & Dias, 2010) (Kasowski et al., 2011) (Mummert et al., 2013) (World Health Organization, 2012).

A pandemia de gripe espanhola em 1918-1919 foi a mais mortal, mundialmente causou cerca de 50 milhões de mortes (Taubenberger & Kash, 2011) (World Health Organization, 2012).

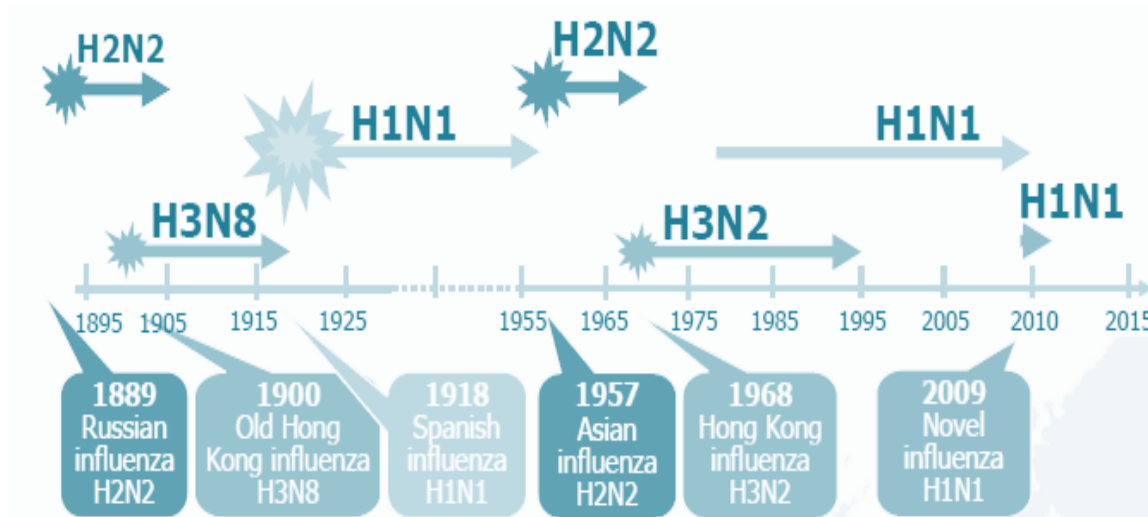


Figura 5 – Pandemias do vírus da gripe registadas ao longo dos séculos XX e XXI (adaptado de (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014a))

2. Vigilância epidemiológica

2.1. Vigilância epidemiológica tradicional do vírus da Gripe

Os surtos de novas doenças infecciosas, as pandemias e o bioterrorismo aumentaram a necessidade de sistemas de vigilância mais rápidos, eficazes e exatos. A globalização, evolução do turismo e comércio internacional, as alterações dos fatores ambientais (por exemplo, a agricultura e a desflorestação), socioeconómicos e biológicos provocaram a dispersão dos agentes patogénicos de doenças infecciosas para zonas com climas mais adequados ao seu crescimento (Chan et al., 2010) (Cho et al., 2013) (Eysenbach, 2006) (Hiller, Stoneking, Min, & Rhodes, 2013) (Patwardhan & Bilkovski, 2012) (Semenza, Sudre, Oni, Suk, & Giesecke, 2013) (Vega et al., 2013).

A vigilância epidemiológica da gripe é extremamente importante na monitorização, controlo e deteção antecipada de epidemias e pandemias de gripe, desta forma, é possível reduzir a morbilidade, mortalidade e os custos económicos dos sistemas de saúde (Cho et al., 2013) (Shaman & Karspeck, 2012) (Pechirra, Gonçalves, Nunes, & Guiomar, 2012) (Vega et al., 2013).

A nível mundial, a vigilância epidemiológica da gripe é realizada pela rede Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e na Europa é executada pela rede European Influenza Surveillance Network (EISN) do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) (Pechirra et al., 2012).

2.2. Sistema de Vigilância Epidemiológica em Portugal

Na vigilância epidemiológica da gripe em Portugal, os dados clínicos (diagnóstico clínico) e virológicos (testes laboratoriais) são utilizados na monitorização da atividade da SG e de infeções por vírus da gripe (Cho et al., 2013) (Friesema et al., 2009) (Kang, Zhong, He, Rutherford, & Yang, 2013) (Pechirra et al., 2012) (Vandendijck, Faes, & Hens, 2013).

O Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) realiza em Portugal a vigilância epidemiológica da gripe e é coordenado pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) em cooperação com o Departamento de

Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) e com a Direcção-Geral da Saúde (DGS) (Pechirra et al., 2012).

Os principais objetivos do PNVG são: estimar a morbilidade provocada pela gripe através de taxas de incidência de Síndrome Gripal (outros agentes infecciosos provocam sintomas similares provocados pela gripe), a identificação precoce de novos surtos de gripe, proporcionar informação aos serviços de saúde, fornecer orientação na terapêutica antiviral e realizar a caracterização antigénica das estirpes do vírus da gripe que se encontra a circular pelas comunidades (Pechirra et al., 2012).

As fontes de dados do PNVG são as seguintes: a Rede “Médicos Sentinela” (MS), rede de Serviços de Urgência (SU), rede Nacional de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, Resistência aos Antivirais, Internamento em Unidades de Cuidados Intensivos e a Vigilância Diária da Mortalidade (VDM) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Pechirra et al., 2012).

A rede de MS foi criada no ano de 1989, é um sistema de informação em saúde, atua durante o ano todo, constituída por aproximadamente 111 médicos de família que praticam a sua atividade profissional em Centros de Saúde (CS) ou Unidades de Saúde Familiar (USF) por todo o continente e os arquipélagos dos Açores e da Madeira (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Nunes et al., 2012) (Pechirra et al., 2012).

Os médicos de família participam voluntariamente na rede de MS, notificam todas as semanas para o INSA, os novos casos de utentes com infeções provocadas pelo vírus da gripe e ao mesmo tempo enviam amostras de secreções respiratórias da nasofaringe de pacientes com suspeita de gripe para o laboratório, para que seja realizada a identificação e tipificação dos vírus responsáveis pelas infeções (Debin et al., 2013) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Polgreen et al., 2009).

A rede dos SU é monitorizada nos Serviços de Urgência Hospitalar e Serviços de Atendimento Permanente ou similares dos Centros de Saúde do Serviço Nacional de Saúde, tem um papel fundamental na deteção antecipada de surtos epidémicos de gripe e só se encontra em atividade durante a época de vigilância de gripe (do mês de Outubro até ao de Maio) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Pechirra et al., 2012).

A rede Nacional de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe atua em cooperação com o LNRVG do INSA, é formada por 14 laboratórios que se encontram em hospitais localizados no continente e nos arquipélagos dos Açores e da Madeira. Estes

laboratórios empregam técnicas de biologia molecular para caracterizar os vírus da gripe que estão a circular na população (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014).

No sistema de vigilância epidemiológica da gripe são empregados três tipos de indicadores da atividade gripal: indicadores de dispersão geográfica da atividade gripal, indicadores da intensidade da atividade gripal e os indicadores da tendência da atividade gripal (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Pechirra et al., 2012).

Os indicadores de dispersão geográfica da atividade gripal (Figura 6) consistem: na ausência de atividade; atividade gripal esporádica – Casos isolados de infecção pelo vírus da gripe que foram confirmados por técnicas laboratoriais; surtos locais; atividade gripal limitada a locais onde existe um grande aglomerado de indivíduos, como escolas e lares; atividade gripal epidêmica; atividade gripal epidêmica disseminada – Taxa de incidência por mais de duas semanas sucessivas acima da área de atividade basal e corroboração laboratorial da existência de vírus influenza (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014) (Pechirra et al., 2012).

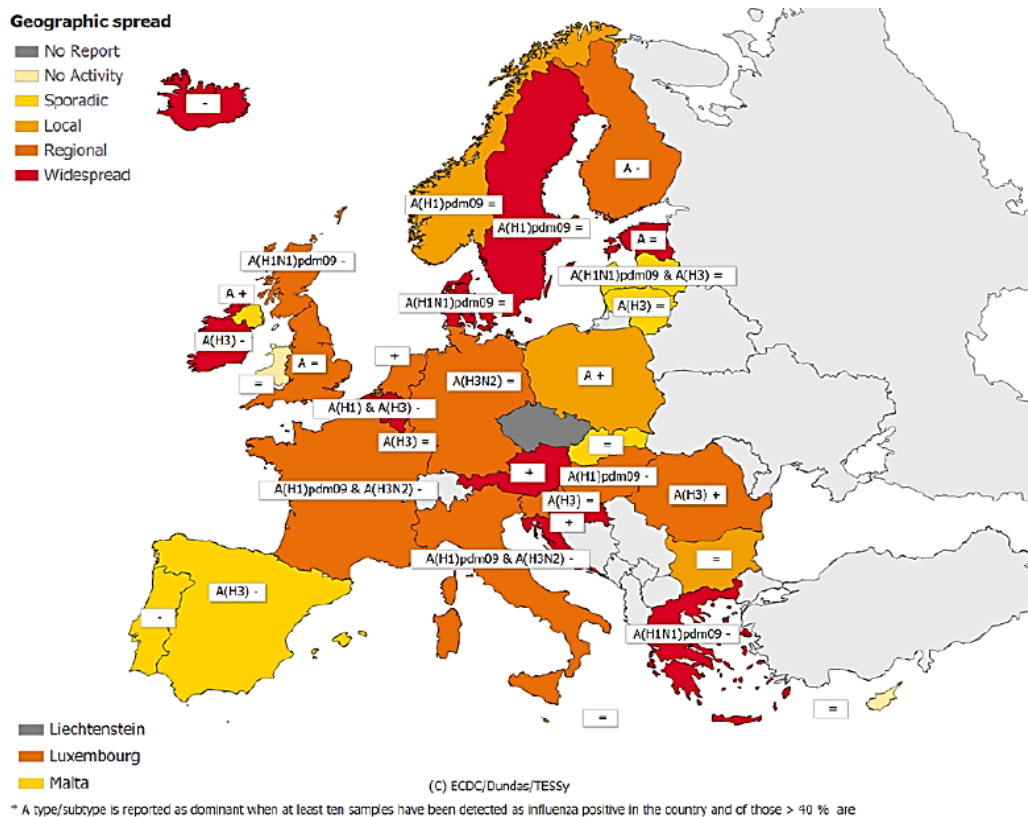


Figura 6 – Indicadores de dispersão geográfica da atividade gripal verificados na Europa (adaptado de (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014c))

Os indicadores da intensidade da atividade gripal (Figura 7) são representados como intensidade de atividade gripal baixa, moderada, alta e muito alta (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014c).

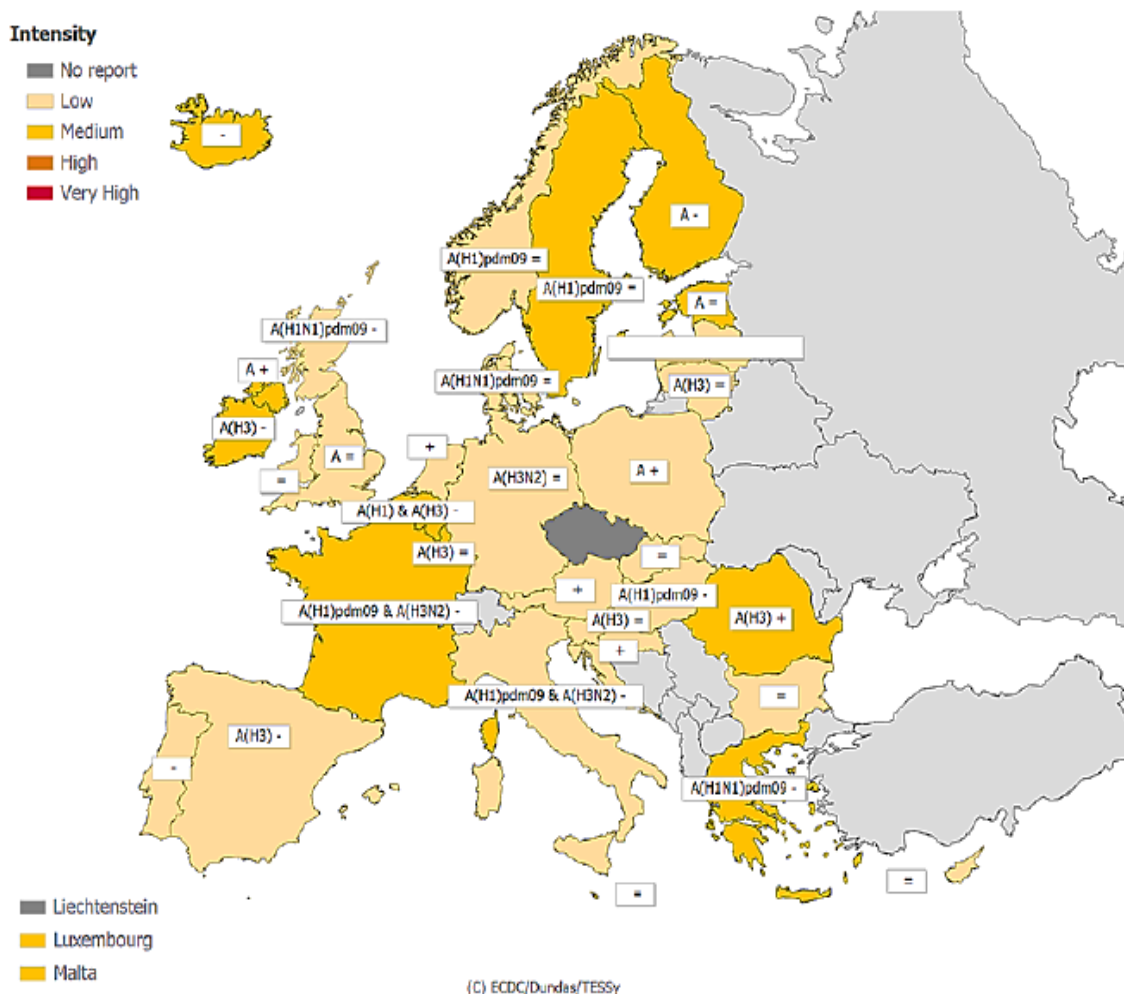


Figura 7 – Indicadores da intensidade da atividade gripal verificados na Europa (adaptado de (European Centre for Disease Prevention and Control, 2014c))

Os sistemas de vigilância epidemiológica têm um papel essencial no controlo, na resposta e deteção de novas estirpes de vírus da gripe em circulação durante as epidemias sazonais e as pandemias de gripe (Kang et al., 2013) (Pechirra et al., 2012) (Vega et al., 2013).

2.3. Vantagens e desvantagens

A vigilância epidemiológica tradicional da gripe é realizada, principalmente, por meio de redes de MS e permite uma monitorização contínua, atualizada semanalmente, da atividade gripal durante as épocas de epidemias sazonais e pandemias. Determina o início das épocas de gripe sazonais, as estipes de vírus da gripe em circulação e a eficácia da vacina contra o vírus da gripe sazonal (Pechirra et al., 2012) (Sočan, Erčulj & Lajovic, 2012) (Valdivia et al., 2010) (Vega et al., 2013). Contribui com informação fundamental para a formulação anual da composição da vacina da gripe sazonal, para a terapia antiviral que deve ser prescrita a doentes internados em hospitais e doentes com doenças crónicas com SG (Noh & Kim, 2013) (Vega et al., 2013).

Apesar da importância e utilidade destes sistemas de vigilância tradicional, eles apresentam algumas desvantagens (Pechirra et al., 2012) (Sočan et al., 2012).

A maioria dos indivíduos com SG ou infetados por vírus da gripe apresentam sintomas ligeiros e normalmente só procuram o sistema de saúde se os sintomas se agravarem, devido a esta situação, uma das desvantagens dos sistemas vigilância tradicionais é não conseguirem monitorizar e detetar este tipo de casos (Cheng et al., 2009) (Paolotti et al., 2013) (Sočan et al., 2012) (Valdivia et al., 2010).

A vigilância tradicional da gripe está dependente da recolha de relatórios da rede de MS e de dados dos laboratórios de análises. A principal desvantagem dos sistemas vigilância tradicionais é o atraso de cerca de duas semanas desde a receção de todos os dados até à sua divulgação, este atraso pode impedir a deteção precoce de surtos de gripe (Cho et al., 2013) (Hiller et al., 2013) (Kang et al., 2013) (Paolotti et al., 2013) (Valdivia et al., 2010).

Devido a estas desvantagens, têm sido efetuadas investigações para encontrar novas fontes de dados e sistemas de vigilância alternativos com a capacidade de monitorizar a gripe em tempo real (Bexelius, Merk, Sandin, & Nyrén, 2010) (Cho et al., 2013) (Kang et al., 2013) (Valdivia et al., 2010).

3. Sistemas de vigilância epidemiológica da gripe inovadores

Nos últimos 30 anos, o crescimento das comunicações modernas modificou os sistemas de vigilância tradicionais, fazendo com que a armazenagem dos dados recolhidos seja facilitada e a transmissão de informação mais rápida (Debin et al., 2013) (Vespignani, 2014).

Determinadas doenças infecciosas, tais como, o VIH (Vírus da imunodeficiência humana), a tuberculose e a gripe, exacerbaram as preocupações em relação à organização e gestão dos sistemas de saúde (Chan et al., 2010) (Vespignani, 2014).

O aumento da quantidade de dados sociais, comportamentais e demográficos que se encontram atualmente disponíveis pode auxiliar os novos modelos matemáticos e estatísticos a efetuarem a complementação dos sistemas de vigilância epidemiológica tradicionais e desta forma, por exemplo, aperfeiçoar a deteção e localização precoce de surtos de gripe (Debin et al., 2013) (Epiwork, 2009) (Lopes, Zamite, Tavares, Couto, & Silva, 2009) (Paolotti et al., 2013) (Rehn et al., 2014) (Vespignani, 2014).

A evolução da ciência, por exemplo os sistemas de controlo e vigilância de doenças, novos fármacos e novas curas para algumas doenças, melhorou a capacidade de controlar os surtos de doenças infecciosas contudo as novas tecnologias (os computadores e telemóveis inteligentes) possibilitam que por todo o mundo numerosos indivíduos tenham acesso à internet (Brooks-Pollock, Tilston, Edmunds, & Eames, 2011) (Debin et al., 2013) (Epiwork, 2009) (Paolotti et al., 2013) (Vespignani, 2014) (Wójcik, Brownstein, Chunara, & Johansson, 2014).

Durante diversos anos, têm sido realizadas investigações com o intuito de encontrar uma forma de utilizar as novas tecnologias de informação e comunicação (TIC) como a Internet para monitorizar, detetar, recolher e transmitir informação sobre surtos de doenças em tempo real (Cantarelli et al., 2014) (Debin et al., 2013) (Paolotti et al., 2013) (Paolotti, Gioannini, & Colizza, 2010) (Vespignani, 2014).

As TIC inovadoras permitem recolher e transmitir informações em tempo real referentes à saúde mesmo dos indivíduos que não procuram o sistema de saúde. Os dados obtidos em tempo real são extremamente importantes para que a resposta por parte dos sistemas de saúde seja mais rápida durante um surto epidémico de uma doença infecciosa (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Debin et al., 2013) (Lopes et al., 2009) (Paolotti et al., 2013) (Rehn et al., 2014) (Tilston, Eames, Paolotti, Ealden, & Edmunds, 2010) (Vespignani, 2014).

Para ultrapassar as desvantagens dos sistemas de vigilância epidémica tradicionais da gripe, foram criados na Europa os sistemas participativos que são novos sistemas de vigilância baseados na Internet (Paolotti et al., 2013) (Wójcik et al., 2014).

Os sistemas participativos encontram-se numa fase de crescimento e progresso e possibilitam que o público em geral, de forma voluntária e anónima, transmita informações sobre doenças infecciosas através da Internet (Cantarelli et al., 2014) (Tilston et al., 2010) (van Gelder, Bretveld, & Roeleveld, 2010) (Wójcik et al., 2014).

3.1. Sistemas Participativos

3.1.1. Projeto Influenzanet

O projeto Influenzanet é um sistema europeu de vigilância participativa que monitoriza a atividade da gripe e recolhe dados sobre os sintomas de participantes voluntários através da Internet. Atualmente é uma rede internacional constituída por 10 países: a Holanda e Bélgica (apenas na região de Flandres), em 2003, (www.degrotegriepmeting.nl), foram os primeiros países a implementarem este tipo de sistema e no princípio era conhecido por GIS (*Great Influenza Survey*). Os países que se seguiram foram Portugal (www.gripenet.pt teve início em 2005), Itália (www.influweb.it teve início em 2007), Reino Unido (<https://flusurvey.org.uk/en/> teve início em 2009), Suécia (www.influensakoll.se teve início em 2011), França (www.gripenet.fr/fr/ teve início em 2012), Espanha (<http://www.gripenet.es/es/> teve início em 2012), Dinamarca (<http://influmeter.dk/> teve início em 2012) e Irlanda (<https://flusurvey.ie/en/> teve início em 2013) (Brooks-Pollock et al., 2011) (Cantarelli et al., 2014) (Debin et al., 2013) (Flusurvey, 2014) (Gripenet Espanha, 2014) (Gripenet Portugal, 2014) (Gripenet, 2014) (Influensakoll, 2014) (Influenzanet, 2014) (Paolotti et al., 2013) (Tilston et al., 2010) (Vandendijck et al., 2013) (Wójcik et al., 2014).

Este sistema de vigilância participativa é coordenado, em cada um dos países, por equipas de saúde pública, pesquisa e instituições locais (Cantarelli et al., 2014) (Wójcik et al., 2014).

O Influenzanet é um website, onde se concentram todos os dados que resultam da vigilância participativa de cada um dos seus países integrantes. Cada país tem uma plataforma online, com os seus idiomas nacionais e têm um nome diferente em cada

país para as plataformas online (Cantarelli et al., 2014) (Paolotti et al., 2013) (Vandendijck et al., 2013).

A participação é voluntária e anónima, qualquer cidadão dos 10 países em que o Influenzanet se encontra implementado, pode participar neste sistema de vigilância. Para isso, precisam de se registar no website e seguidamente preencher um questionário online, que é composto por diversas questões sobre fatores demográficos (sexo e idade), médicos (administração da vacina sazonal da gripe, hábitos tabágicos e gravidez), geográficos (localização da habitação e local de trabalho) e comportamentais (utilização de transportes públicos e contactos com determinados grupos de doentes de risco). Os participantes recebem um e-mail semanalmente, onde lhes é pedido que realizem o preenchimento de um questionário sobre quaisquer sintomas (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, diarreia, vómitos, *etc.*) ou ausência dos mesmos, desde a sua visita anterior ao website. Os participantes podem ainda preencher questionários em relação a outros membros do seu agregado familiar, por exemplo crianças e idosos, que de outra forma não teriam acesso a este sistema participativo (Brooks-Pollock et al., 2011) (Cantarelli et al., 2014) (Debin et al., 2013) (Influenzanet, 2014) (Noort et al., 2007) (Paolotti et al., 2013) (Tilston et al., 2010) (Wójcik et al., 2014).

Em cada uma das plataformas nacionais, os dados obtidos a partir dos questionários que os participantes efetuam semanalmente, são atualizados diariamente e encontram-se sob a forma de curvas de incidência, projeção georreferenciada em mapas e bases de dados para fins de investigação (Gripenet Portugal, 2014) (Influenzanet, 2014) (Noort et al., 2007) (Wójcik et al., 2014).

De acordo com os dados fornecidos pelo Influenzanet na época de 2013/2014, dos 10 países que fazem parte da rede do Influenzanet, contribuíram para o projeto 35 299 participantes. A Holanda é o país com mais indivíduos participantes, com aproximadamente 13000 (Figura 8) e o país com o menor número de participantes é a Irlanda com cerca de 500. Portugal têm cerca de 1900 participantes voluntários (Figura 9) (Influenzanet, 2014) (Influenzanet: Results, 2014).

Como parceiro do projeto Epiwork, o Influenzanet participa ativamente na construção de uma rede europeia de monitorização da gripe através da Internet (Gripenet Portugal, 2014).

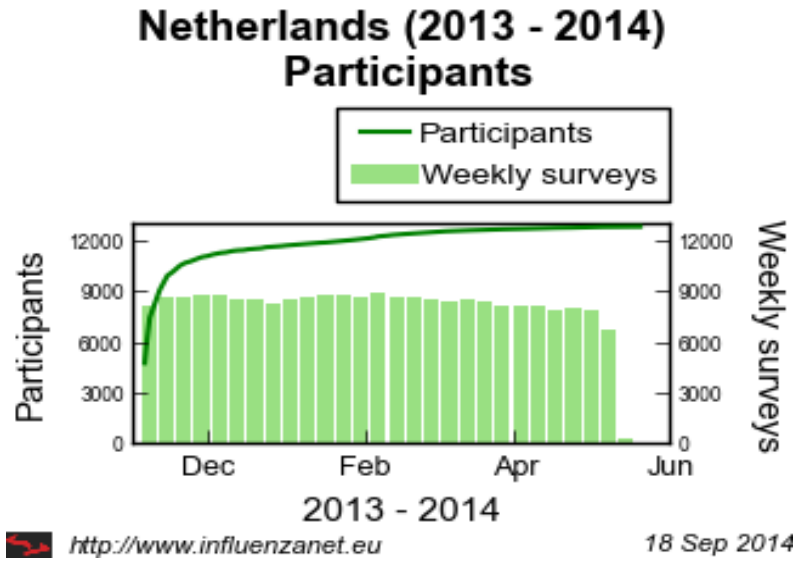


Figura 8 – Número de participantes voluntários na Holanda na época 2013/2014 (adaptado de (Influenzanet: Results, 2014))

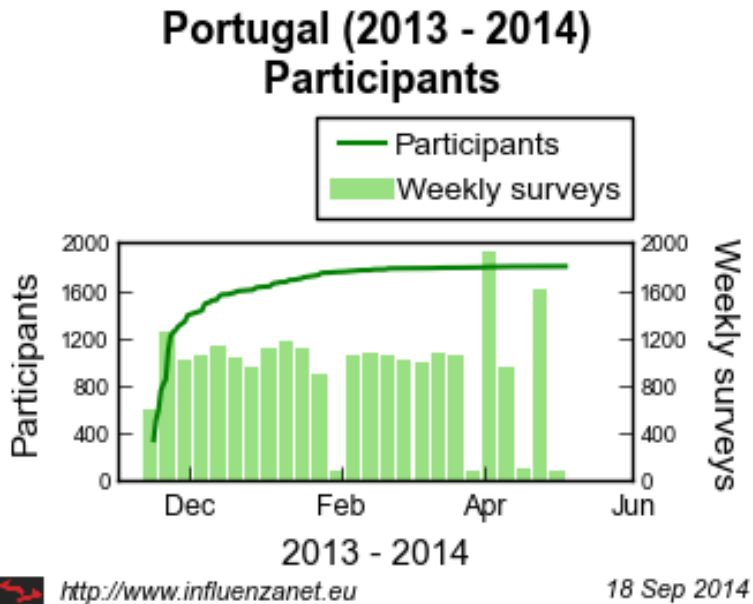


Figura 9 – Número de participantes voluntários em Portugal na época 2013/2014 (adaptado de (Influenzanet: Results, 2014))

3.1.2. Projeto Epiwork

O projeto Epiwork, em 2009, foi financiado pelo programa de Tecnologias Futuras e Emergentes da União Europeia, derivou de esforço multidisciplinar de investigação por parte de epidemiologistas em conjunto com profissionais de saúde pública e informáticos e foi concebido com o objetivo de desenvolver ferramentas necessárias para a elaboração de uma infraestrutura para a previsão epidemiológica (Epiwork, 2009) (Friesema et al., 2009) (Paolotti et al., 2010) (Paolotti et al., 2013) (Vespignani, 2014).

Foram desenvolvidas por investigadores, em conjunto com informáticos e cientistas físicos, as ferramentas computacionais para a conceção de modelos e de Tecnologias de informação e comunicação (TIC) essenciais para a previsão de epidemias, tais como: a conceção e desenvolvimento de novos métodos matemáticos e computacionais indispensáveis para a previsão da propagação de doenças em sistemas complexos; o desenvolvimento e instalação de sistemas de recolha de dados conforme as necessidades de cada um dos modelos; elaboração de uma plataforma computacional para a investigação de epidemias e partilha de dados que vai criar sinergias entre os países que integram o projeto Epiwork e por fim o desenvolvimento em larga escala de modelos computacionais que utilizam dados com um nível elevado de realismo apropriados para a previsão de uma possível epidemia (Epiwork, 2009) (Vespignani, 2014).

No início este projeto apresentava como principais objetivos desenvolver um sistema de vigilância epidemiológica inovador em tempo real em vários países da Europa, fornecer uma ferramenta de fácil utilização para a simulação de um estudo de caso, validação de uma hipótese para a propagação do surto de uma doença, a compreensão de padrões epidemiológicos observados, estudo de eficácia e resultados de diferentes estratégias de intervenção, análise de risco por intermédio de cenários de modelo, previsão de doenças infecciosas emergentes (Epiwork, 2009).

Os dados da vigilância epidemiológica seriam recolhidos em cada um dos países participantes e armazenados numa base de dados centralizada de fácil acesso, confiável e uma extensa fonte de dados epidemiológicos. O projeto Epiwork irá dar origem ao primeiro estudo comparativo de diversos métodos de vigilância epidemiológica de doenças infecciosas (Epiwork, 2009) (Vespignani, 2014).

O projeto está organizado por seis “pacotes de trabalho” diferentes (WP1-WP6) (Figura 10) que têm o propósito de facultar feedback entre o desenvolvimento das

ferramentas, a recolha de dados, a análise e conceção de modelos epidemiológicos. O plano de investigação está estruturado de forma a promover interação entre os componentes deste projeto. O WP1 centra-se em modelos de populações individuais e em redes de contactos. O WP2 tem como objetivo efetuar a construção de modelos epidemiológicos espacialmente estruturados tendo em conta a mobilidade humana. O WP3 e WP4 relacionam-se com a plataforma de informação do projeto e com a plataforma de modelos computacionais. O WP5 e o WP6 WP5 e WP6 têm como objetivo desenvolvimento, configuração e implantação da monitorização de websites inovadores e ferramentas para a recolha de dados (Epiwork, 2009) (Vespignani, 2014).

Existem ainda outros dois “pacotes de trabalho”, um deles é o WP7 que se refere à gestão do projeto e o WP8 que cuida das atividades de propagação e análise do projeto, não sendo estes do âmbito do consórcio do Epiwork (Epiwork, 2009) (Vespignani, 2014).

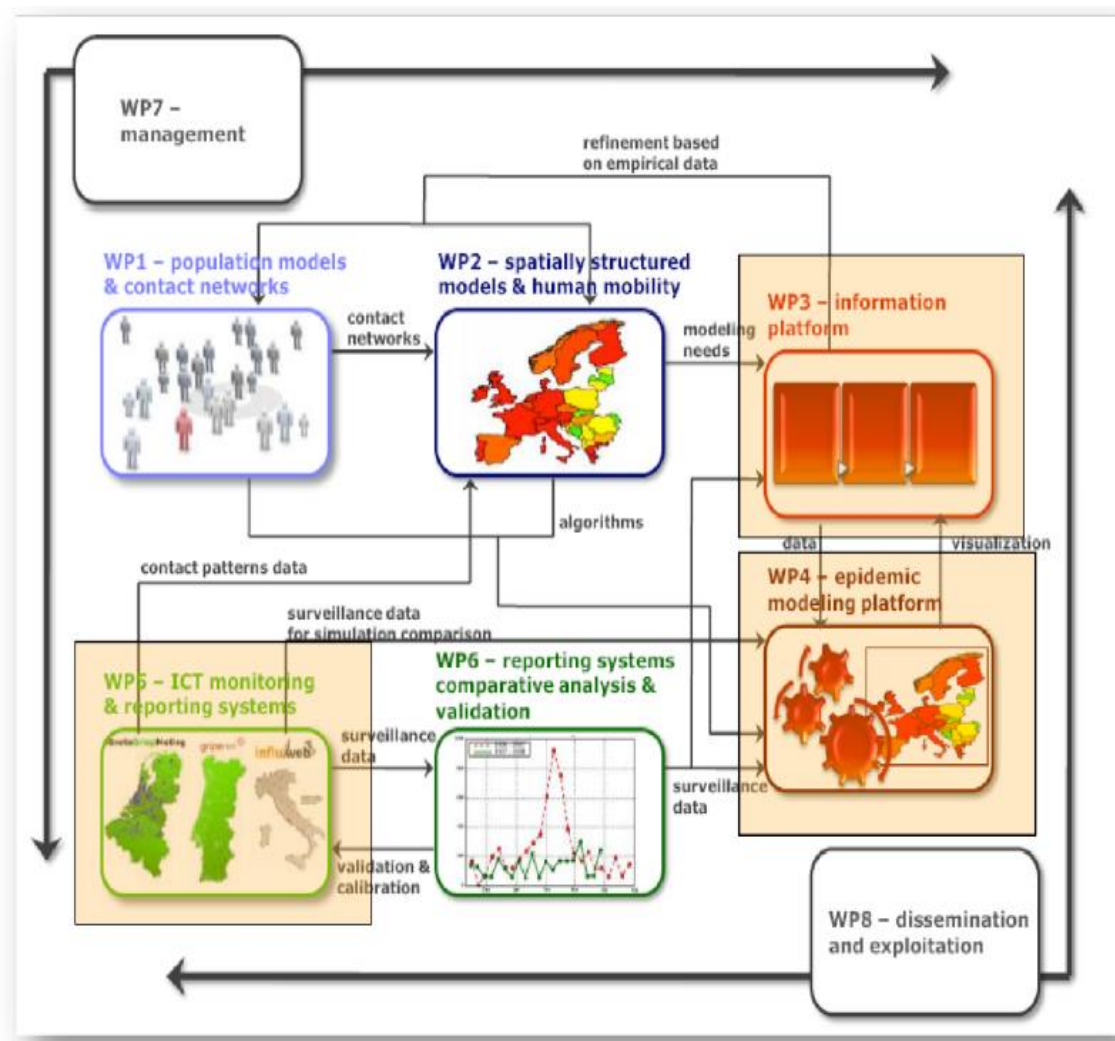


Figura 10 – Esquema que exemplifica a relação entre os diferentes “pacotes de trabalho” (WP1 – WP8) (adaptado de (Epiwork, 2009))

3.2. Vantagens e Desvantagens dos Sistemas participativos

Os sistemas participativos de vigilância de doenças infecciosas inúmeras vantagens, podem ser mais sensíveis, flexíveis, eficazes e fornecem dados de maneira mais rápida que os sistemas tradicionais de vigilância. São independentes das alterações de comportamento na procura dos cuidados de saúde por parte dos pacientes, apresentam menores custos associados que os sistemas de vigilância tradicionais, a recolha de dados é mais fácil e simples porque é efetuada por via de questionários na internet e estes dados encontram-se acessíveis a partir de diversos locais (Hulth, Rydevik, & Linde,

2009) (Paolotti et al., 2013) (Tilston et al., 2010) (van Gelder et al., 2010) (Wójcik et al., 2014).

A flexibilidade dos sistemas participativos é incrementada pelo recrutamento de participantes, questionários efetuados online, análise e apresentação dos dados recolhidos. Os componentes integrantes do sistema podem ser modificados sem destabilizar a sua função global (Noort et al., 2007) (Wójcik et al., 2014).

Os sistemas participativos apresentam ainda as seguintes vantagens: a escalabilidade e incluem participantes que não se dirigem ao sistema de saúde (Hulth et al., 2009) (Paolotti et al., 2013) (Sočan et al., 2012) (Tilston et al., 2010) (Valdivia et al., 2010) (Wójcik et al., 2014).

Os sistemas participativos necessitam de menores quantidades de recursos (por exemplo, tempo, cálculos, finanças e funcionários) para serem alterados ou expandidos quando comparados com os sistemas de vigilância tradicional (Wójcik et al., 2014).

Apesar das diversas vantagens dos sistemas participativos acima apresentadas, estes também apresentam algumas desvantagens. Podem existir por parte da população que escolhe participar nos sistemas participativos preocupações relativas à confiabilidade e validade dos dados recolhidos. Dependem da autosseleção dos participantes voluntários e da sua participação consistente. Estes sistemas incluem populações de participantes voluntários que podem não são representativos da população em geral. A Internet não se encontra disponível para todos os indivíduos, os grupos etários com menores possibilidades de utilizar a internet são as crianças e os idosos, por isso tendem a ser sub-representados para tentar ultrapassar esta desvantagem podem ser utilizadas tecnologias complementares para aumentar as taxas de resposta. (Bexelius et al., 2010) (Noort et al., 2007) (van Gelder et al., 2010) (Wójcik et al., 2014).

O Interactive Voice Response (IVR) é um serviço que se encontra disponível na Suécia, tanto para telefones fixos como móveis e que pode ser utilizado para pequenos questionários telefónicos (Bexelius et al., 2010).

3.3. Vigilância com base em dados de pesquisa de motores de busca

Devido às desvantagens dos sistemas tradicionais de vigilância epidemiológica, os epidemiologistas têm realizado diversas investigações sobre fontes de dados alternativas e ferramentas de trabalho para a vigilância epidemiológica da gripe em tempo real. As fontes alternativas de dados incluem, as vendas de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), absentismo escolar e laboral ou pesquisas em motores de busca na Internet. Uma enorme quantidade de informação sobre doenças infecciosas tornou-se disponível, nos últimos dez anos, em *websites* na Internet. A Internet alterou a forma como os indivíduos procuram informações relacionadas com a saúde (Bexelius et al., 2010) (Brownstein, Freifeld, Reis, & Mandl, 2008) (Cho et al., 2013) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Kang et al., 2013) (Olson, Konty, Paladini, Viboud, & Simonsen, 2013) (Polgreen, Chen, Pennock, & Nelson, 2008) (Valdivia et al., 2010).

Desde 1984, quando foi instituída na França a *The French Communicable Diseases Computer Network* (FCDN), a primeira rede informática para vigilância epidemiológica, tem vindo a verificar um enorme desenvolvimento com o auxílio das TIC na vigilância de doenças infecciosas. Os dados obtidos pelas pesquisas efetuadas por utilizadores em motores de busca quando comparados com outros sistemas de vigilância apresentam a vantagem de utilizarem a frequência e as pesquisas relacionadas com saúde (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Dugas et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Olson et al., 2013) (Valleron et al., 1986).

Em 2006, foi publicado um artigo pelo investigador Gunther Eysenbach, onde pela primeira vez foi demonstrada a correlação entre as pesquisas efetuadas no Google relacionadas com a gripe e os casos de gripe que surgem no Canadá na semana seguinte. Também foi demonstrado que as pessoas pesquisam primeiro informação na Internet antes de irem a consultas de médicos-sentinela (Eysenbach, 2006).

Todos os dias, milhões de utilizadores da internet no mundo todo efetuam pesquisas de informações através de motores de busca na internet. Isto torna a pesquisa em motores de busca, uma inovadora abordagem para otimizar a detetar de forma antecipada surtos de doenças infecciosas e também uma fonte bastante importante de dados relacionados com as tendências de saúde (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Cho et al., 2013) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Olson et al., 2013) (Polgreen et al., 2008).

A variação da localização geográfica, tempo e tamanho de cada surto de gripe dificulta bastante os esforços da geração de estimativas credíveis e oportunas da atividade da gripe (Polgreen et al., 2008).

A detecção antecipada da atividade da gripe através de uma vigilância oportuna e exata, posteriormente seguida de uma resposta rápida, pode atenuar o impacto da gripe sazonal e pandémica (Dugas et al., 2013) (Ginsberg et al., 2009) (Patwardhan & Bilkovski, 2012).

Foi recentemente demonstrado, que as pesquisas efetuadas na internet relacionadas com a gripe produzem uma detecção mais rápida e estimativa da intensidade das epidemias de gripe (Cho et al., 2013) (Ginsberg et al., 2009) (Olson et al., 2013) (Yang, Huang, Peng, & Tsai, 2010).

4. Projeto Google Flu Trends

Em Novembro de 2008, o Google lançou nos EUA o Google Flu Trends (GFT) (<http://www.google.org/flutrends/> (Figura 11)), é uma ferramenta de vigilância epidemiológica baseada na internet que utiliza e analisa a totalidade dos dados de pesquisas realizadas no motor de busca Google para fornecer estimativas quase em tempo real da incidência de surtos da gripe a nível nacional e regional (Figura 12). O serviço do GFT é gratuito para todos os utilizadores da internet e permite que estes verifiquem as tendências de pesquisas efetuadas sobre determinadas palavras-chave (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Cho et al., 2013) (Cook, Conrad, Fowlkes, & Mohebbi, 2011) (Copeland et al., 2013) (Dugas et al., 2013) (Eurosurveillance Editorial Team, 2009) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Kang et al., 2013) (Ortiz et al., 2011) (Vandendijck et al., 2013).



Figura 11 – Página principal do Google Flu trends (<http://www.google.org/flutrends/>)
(adaptado de (Google, 2014))

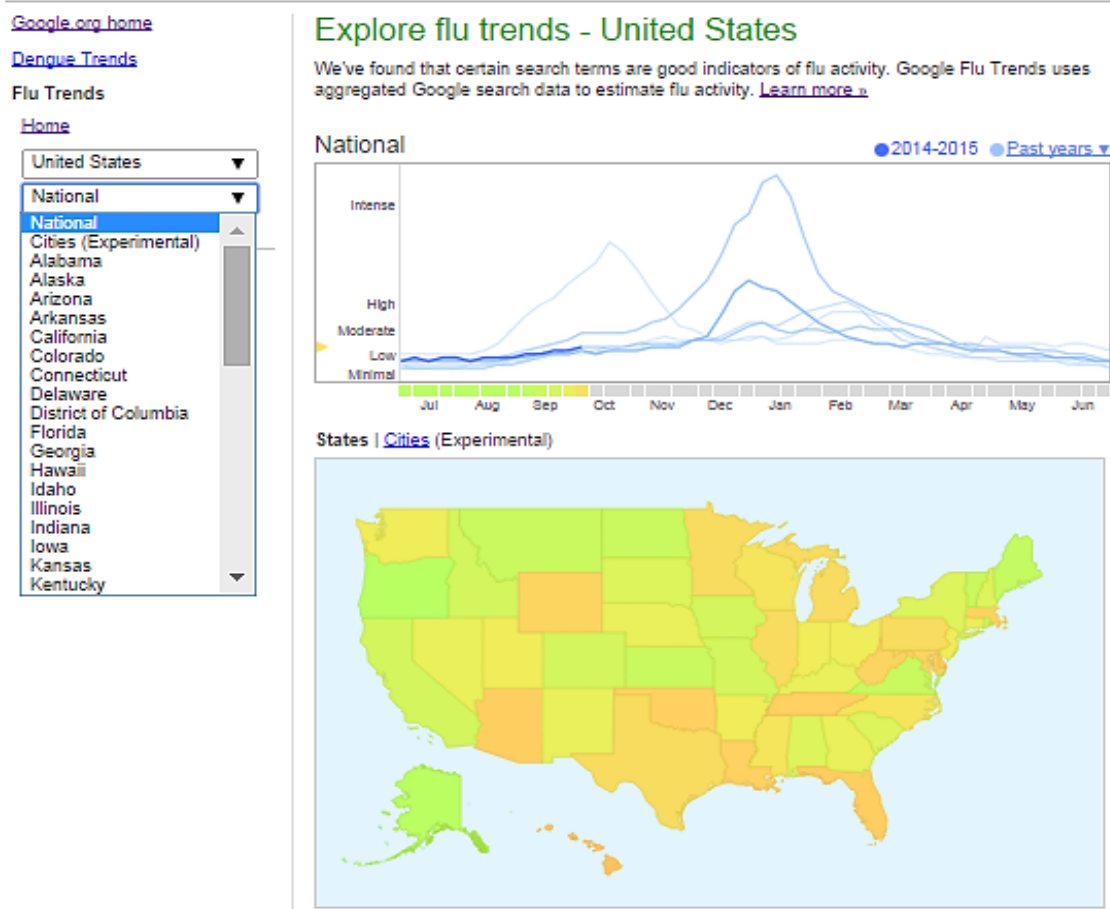


Figura 12 – Incidência de gripe nos Estados Unidos da América a nível de estados, cidades e regiões na época de 2014-2015 (adaptado de (Google, 2014))

O principal objetivo do GFT é produzir uma estimativa precisa diária ou até detetar a ocorrência de surtos de gripe 1-2 semanas antes da publicação dos relatórios dos sistemas de vigilância tradicionais, utilizando os dados de pesquisas no motor de busca Google (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Copeland et al., 2013) (Dukic, Lopes, & Polson, 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Kang et al., 2013) (Olson et al., 2013) (Wilson et al., 2009).

Atualmente, o GFT está disponível em 40 idiomas diferentes e fornece estimativas da incidência de surtos de gripe para 29 países (África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bolívia, Brasil, Bulgária, Canadá, Chile, Espanha, Estados Unidos, França, Hungria, Japão, México, Noruega, Nova Zelândia, Países Baixos,

Paraguai, Peru, Polónia, Roménia, Rússia, Suécia, Suíça, Ucrânia e Uruguai) (Google, 2014) (Shaman & Karspeck, 2012) (Valdivia et al., 2010).

As organizações que fornecem os dados ao GFT para cada um dos países são: National Institute for Communicable Diseases para a África do Sul, exceto a França que fornece os seus dados pela Rede Sentinelles e a Roménia pelo Romanian National Influenza Center, e The Cantacuzino Institute o resto dos países Europeus facultam os dados a partir do European Influenza Surveillance Network, Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory para a Austrália, Public Health Agency of Canada para o Canadá, Department of Epidemiology of the Chile Ministry of Health para o Chile, U.S. Centers for Disease Control para os EUA, National Institute of Infectious Diseases para o Japão e National Influenza Centre para a Nova Zelândia (Google, 2014).

O Google identificou que alguns termos de pesquisa (por exemplo, complicações, diagnóstico e tratamento da gripe) por parte dos utilizadores são bons indicadores da atividade da gripe. Também encontrou uma relação entre o número de indivíduos que pesquisa temas relacionados com a gripe e o número de indivíduos que realmente têm sintomas característicos de gripe. Nem todos os utilizadores que pesquisam o tópico "gripe" estão efetivamente doentes, mas um padrão ocorre quando todas as consultas de pesquisa relacionadas com a gripe são em conjunto examinadas. As contagens de pesquisas foram comparadas com as dos sistemas de vigilância epidemiológica tradicionais de gripe e foi possível verificar que muitas das consultas de pesquisa dos utilizadores são mais comuns durante as épocas de gripe (Dugas et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Kang et al., 2013) (Olson et al., 2013).

O GFT desenvolveu um modelo simples de regressão linear que calcula a probabilidade de uma consulta médica inesperada numa determinada região estar relacionada com Síndrome Gripal (SG). Para a construção dos modelos do GFT foram utilizados dados históricos do Influenza Sentinel Provider Surveillance Network do CDC, que estão acessíveis ao público em geral (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014).

O GFT elaborou um método automático de seleção para consultas de pesquisa relacionadas com SG. A partir da base de dados do GFT, foram testadas individualmente, 50 milhões de consultas de pesquisas para identificar as que conseguiriam modelar de forma mais exata a percentagem de consultas médicas de doentes com sintomas de SG apresentada pelos relatórios do CDC para cada cidade, estado ou região. Para serem utilizadas no modelo final do GFT foram selecionadas 45

consultas de pesquisas relacionadas com o SG (Dugas et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Lazer, Kennedy, King, & Vespignani, 2014) (Olson et al., 2013).

Nos países em que o GFT ainda se encontra em fase "experimental", as estimativas de incidência da gripe não foram oficialmente comparadas com os dados dos organismos de saúde. O GFT nos países em fase "experimental" compara as estimativas baseadas nos dados de consultas de pesquisa com os dados históricos da incidência de gripe nesses países. De acordo com a estimativa atual quer esta seja superior ou inferior ao nível-base, o GFT indica o nível de incidência geral (Figura 11) da seguinte maneira Mínimo (Verde), Baixo (Amarelo), Moderado (Laranja), Elevado (Laranja escuro) ou Intenso (Vermelho) (Copeland et al., 2013) (Dukic et al., 2012) (Google, 2014).

Os dados pessoais dos indivíduos (por exemplo, identidade, endereço IP e localização física) que realizam as consultas de pesquisas no motor de busca Google permanecem seguros e privados (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014).

A informação para determinar os dados sobre países, regiões e estados é reunida pelo GFT a partir do endereço IP (*Internet Protocol* ou Protocolo de internet) do computador a partir do qual foi realizada uma pesquisa, este método permite obter a melhor previsão possível sobre o local de origem das consultas efetuadas (Dukic et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014).

O GFT proporciona gráficos (Figura 13), que exibem as estimativas históricas da incidência da gripe baseadas em consultas de pesquisas para diversos países e regiões e são comparadas com os dados oficiais dos sistemas de vigilância epidemiológica tradicionais recolhidos pelos organismos de saúde (Google, 2014).

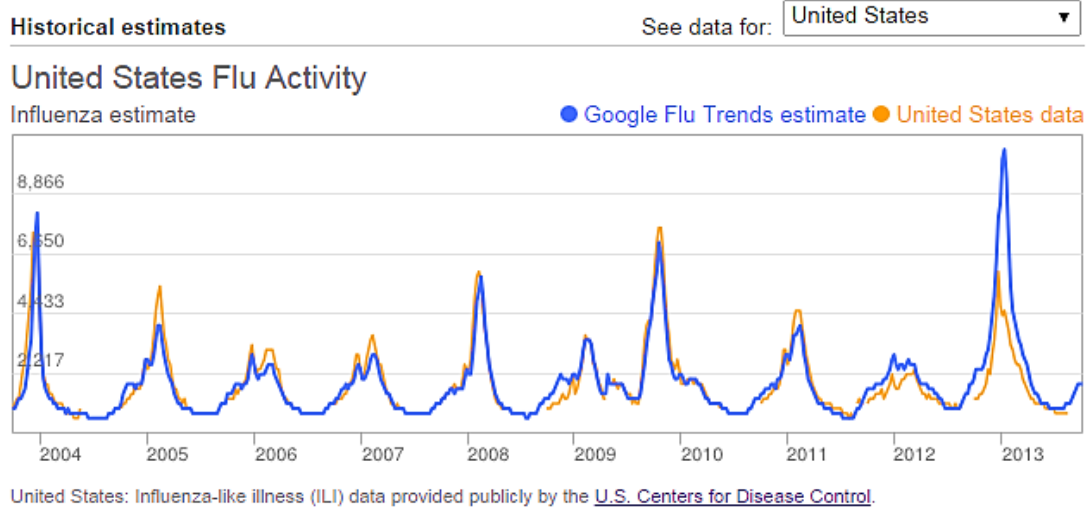


Figura 13 – Gráfico da correlação da incidência de gripe nos Estados Unidos da América nas épocas 2003-2013 com os dados do CDC (adaptado de (Google, 2014))

Qualquer indivíduo com acesso à internet pode transferir dados diretamente da ligação “Download Data” (Figura 14) da página de cada país e pode ainda incluir os gráficos a partir da página de cada país, ativando a ligação “Embed chart” (Figura 14) e assim consegue aceder ao fragmento de um código que permite publicar o gráfico num website individual (Google, 2014).

[Google.org home](#)

[Dengue Trends](#)

Flu Trends

[Home](#)

United States

National

[Download data](#)

[How does this work?](#)

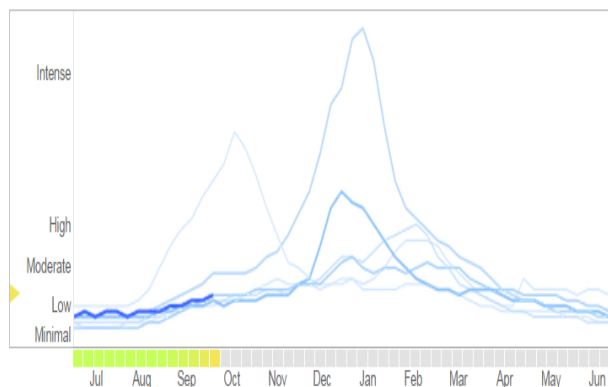
[FAQ](#)

Explore flu trends - United States

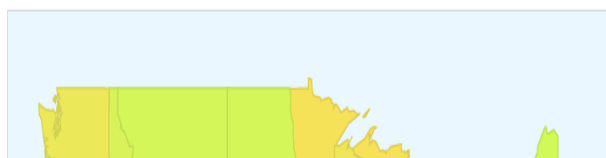
We've found that certain search terms are good indicators of flu activity. Google Flu Trends uses aggregated Google search data to estimate flu activity. [Learn more »](#)

National

2014-2015 Past years




States | [Cities](#) (Experimental)



Fight influenza

CDC urges you to take these steps to protect yourself and others from the flu:

1. Get vaccinated against flu – it's your best defense.
2. Cover your cough, wash hands often.
3. Take antiviral drugs if your doctor recommends them.

 [Centers for Disease Control and Prevention](#)

Animated Flu Trends in Google Earth

[Download and explore](#) Flu Trends data in Google Earth. Need Google Earth? [Download it here.](#)

Embed this chart

Use [this embed code](#) to show this chart on your website.

Figura 14 – Página do Google Flu Trends dos EUA onde se pode efetuar o download de dados e gráficos relativos a este país (adaptado de (Google, 2014))

Para além do público em geral, outro público-alvo bastante importante do GFT são os agentes de saúde pública que podem beneficiar das estimativas diárias credíveis que são oferecidas pelo GFT. O GFT pode ser um contributo para os sistemas de vigilância epidemiológica tradicionais (Copeland et al., 2013) (Valdivia et al., 2010)

Diversos estudos demonstraram a elevada correlação do GFT com os dados históricos dos sistemas de vigilância tradicionais da gripe. Apesar desta elevada correlação, o GFT continua suscetível a falsos alertas que podem ocorrer devido ao aumento imprevisto das consultas de pesquisas no motor de busca Google relativas ao SG (Cho et al., 2013) (Cook et al., 2011) (Dugas et al., 2013) (Eurosurveillance Editorial Team, 2009) (Ginsberg et al., 2009) (Kang et al., 2013) (Malik, Gumel, Thompson, Strome, & Mahmud, 2011) (Ortiz et al., 2011) (Patwardhan & Bilkovski, 2012) (Valdivia et al., 2010) (Vandendijck et al., 2013) (Wilson et al., 2009).

4.1. Modelos do Google Flu Trends

Em cada época o GFT avalia as estimativas da gripe realizadas pelo seu modelo, comparando-as com os dados oficiais dos sistemas de vigilância tradicional da gripe. Os engenheiros do GFT têm em conta três indicadores de precisão: estimativa do início da época de gripe, a estimativa de quando será o pico da época de gripe e estimativa da gravidade da época de gripe. Após a realização desta avaliação o GFT pode atualizar o seu modelo com a finalidade de melhorar o seu desempenho (Google, 2014).

A atualização do modelo do GFT após cada época de gripe pode refinar a precisão das estimativas da incidência de gripe (Copeland et al., 2013).

Antes de ser lançado em 2008, o modelo original do GFT foi elaborado e testado durante cinco anos e durante este tempo apenas ocorreram epidemias sazonais da gripe (Cook et al., 2011).

Na primeira época (2008-2009) em que o GFT esteve operacional surgiu na primavera de 2009 uma nova estirpe do vírus da gripe, a pandemia de gripe A (H1N1), teve no início no México e disseminou-se rapidamente para os Estados Unidos e todo o mundo (Cook et al., 2011) (Copeland et al., 2013) (Google, 2014) (Lazer et al., 2014) (Olson et al., 2013) (Santillana, Zhang, Althouse, & Ayers, 2014).

4.1.1. Modelo original do Google Flu Trends

De 28 de Setembro de 2003 a 11 Março de 2007, o modelo original do GFT apenas utilizou uma variável para realizar o cálculo das estimativas da incidência de gripe: tendência média para os 45 tópicos de consulta de pesquisas relacionados com SG (Dugas et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Olson et al., 2013) (Santillana et al., 2014).

Na época de gripe de 2008-2009, o modelo original foi usado para produzir estimativas perspectivas da atividade gripal e para a época de gripe de 2003-2007 foi utilizado para efetuar estimativas retrospectivas da atividade gripal (Cook et al., 2011) (Lazer et al., 2014) (Santillana et al., 2014).

O modelo original falhou quando surgiu a pandemia da gripe A (H1N1) de 2009 e esta passou completamente despercebida pelos sistemas do GFT (Google, 2014) (Lazer et al., 2014) (Olson et al., 2013) (Santillana et al., 2014)

4.1.2. Modelo atualizado do Google Flu Trends de 2009

O modelo original foi atualizado por engenheiros do GFT no outono de 2009 e foi substituído pelo modelo atualizado do GFT no dia 24 de Setembro de 2009. O modelo atualizado utilizou os dados de vigilância que foram recolhidos durante a pandemia, de Abril a Setembro de 2009, para gerar estimativas relacionadas com SG de Setembro até Dezembro de 2009 e estimativas retrospectivas de Julho de 2003 até Setembro de 2009 (Copeland et al., 2013) (Google, 2014) (Lazer et al., 2014) (Olson et al., 2013) (Santillana et al., 2014).

No modelo original foram utilizados 45 tópicos de consultas de pesquisa relacionados com a atividade da gripe, no modelo atualizado do GFT foram incluídos aproximadamente 160 tópicos de consultas de pesquisa do que no modelo original. Apesar do modelo atualizado utilizar quatro vezes mais consultas de pesquisa que o modelo original, quando comparado com o modelo original, o modelo atualizado tem apenas um quarto do volume de consultas de pesquisa, isto acontece devido à inclusão de consultas de pesquisa menos comuns do que no modelo original. As consultas de pesquisa no modelo atualizado estão mais relacionadas com a gripe, em vez de estarem relacionadas com as complicações associadas à gripe. O modelo original era composto por 48% do volume de consultas de pesquisa sobre as categorias: complicações da gripe e os sintomas de uma complicação da gripe, no modelo atualizado, estas categorias compreendem apenas 17% do volume total de consultas de pesquisas (Cook et al., 2011) (Santillana et al., 2014).

Após a atualização do modelo original do GFT, no dia 24 de Setembro de 2009, foi demonstrado num estudo recente que as estimativas retrospectivas para a pandemia de gripe A (H1N1) da Primavera de 2009 ainda não estavam de acordo com os dados da vigilância epidemiológica tradicional a nível regional e local. O modelo atualizado do GFT que tem estado a ser utilizado para realizar estimativas prospetivas não conseguiu prever com precisão em Nova Iorque a pandemia da gripe A (H1N1) no outono de 2009 expondo o surto três semanas antes de este realmente ter acontecido (Olson et al., 2013).

4.1.3. Modelo atualizado do Google Flu Trends de 2013

O modelo atualizado do GFT de 2009, na época de 2012-2013, sobrestimou a quantidade de consultas médicas devidas ao SG em comparação com os dados oficiais CDC, como é possível verificar no gráfico da Figura 15. O modelo atualizado de 2009, efetuou uma estimativa da incidência da gripe que foi o dobro da reportada pelos dados oficiais do CDC (Copeland et al., 2013) (Olson et al., 2013).

O GFT atualizou o modelo que estima a atividade de gripe para os EUA, em Outubro de 2013 (Copeland et al., 2013).

Durante a época de 2012-2013 existiu um aumento na procura de diversas consultas de pesquisa que estavam relacionadas com a gripe mas que não eram indicativas de uma elevada incidência de gripe (Copeland et al., 2013)

De acordo com um artigo recentemente publicado pelo Google, os surtos anómalos no volume de consultas de pesquisas no motor de busca Google, aconteceram devido às notícias distribuídas pela imprensa relacionadas com gripe (Copeland et al., 2013).

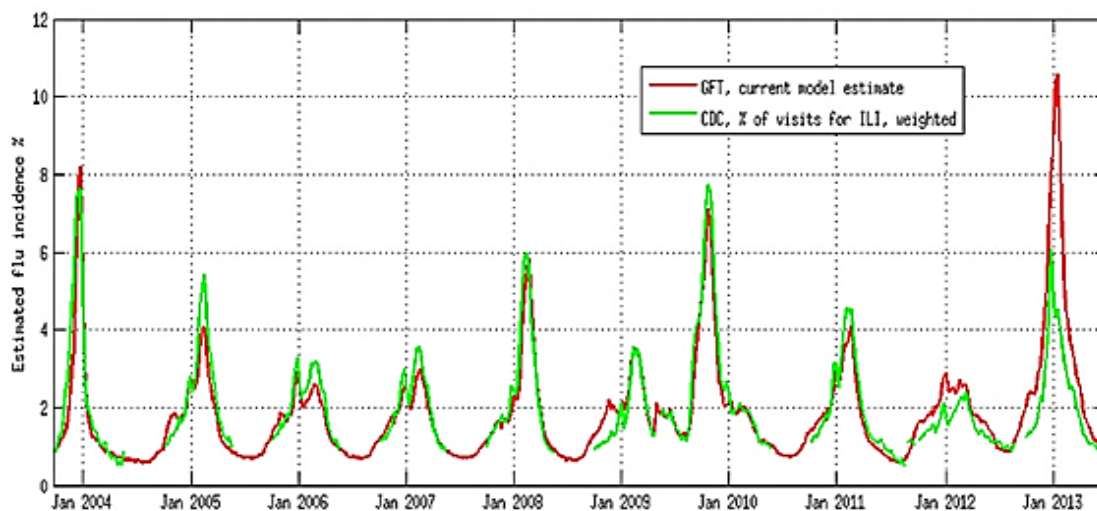


Figura 15 – Previsões do Google Flu trends vs dados do CDC para as épocas de gripe de 2004-2013 (adaptado de (Copeland et al., 2013))

4.2. Vantagens e desvantagens do Google Flu Trends

A principal vantagem do projeto GFT é proporcionar estimativas quase em tempo real da incidência de surtos da gripe a nível nacional e regional. O GFT fornece uma estimativa precisa diária e pode detetar a ocorrência de surtos de gripe 1-2 semanas antes da publicação dos relatórios dos sistemas de vigilância tradicionais (Carneiro & Mylonakis, 2009) (Cho et al., 2013) (Dukic et al., 2012) (Ginsberg et al., 2009) (Google, 2014) (Kang et al., 2013) (Valdivia et al., 2010).

Os dados das consultas de pesquisa encontram-se disponíveis no website do GFT e qualquer indivíduo com acesso à internet pode transferir os dados (Cho et al., 2013) (Google, 2014).

Os dados relativos à incidência da gripe podem ser recolhidos mais cedo, de forma mais fácil e com custos mais reduzidos do que os dos sistemas de vigilância tradicionais. Para que os relatórios sejam publicados pelos sistemas de vigilância tradicionais, estes necessitam de 1-2 semanas para que os testes laboratoriais e as análises sejam realizados (Kang et al., 2013).

O GFT não pode substituir os sistemas de vigilância tradicionais mas pode complementá-los (Ortiz et al., 2011) (Valdivia et al., 2010).

Apesar da elevada correlação, o GFT continua suscetível a falsos alertas que podem ocorrer devido ao aumento imprevisto das consultas de pesquisas no motor de busca Google relativas ao SG (Ginsberg et al., 2009).

Uma das desvantagens do GFT é que este não disponibiliza informações epidemiológicas relevantes, como a idade do doente, localização, doença reclamação ou o quadro clínico (Olson et al., 2013).

Ao contrário dos sistemas de vigilância tradicional, o GFT não recolhe os dados demográficos e geográficos (Olson et al., 2013).

5. Conclusão

Todos os anos os vírus da gripe causam infeções graves que resultam em milhões de hospitalizações várias centenas de milhares de mortes, a nível mundial.

A vigilância epidemiológica tradicional da gripe é realizada principalmente por intermédio de redes de Médicos-Sentinela e análises laboratoriais, sistema que, apesar de eficaz, não permite a recolha de dados em tempo real.

Para ultrapassar esta e outras desvantagens dos sistemas de vigilância epidémica tradicionais da gripe, foram criados na Europa os sistemas participativos que são sistemas de vigilância baseados na Internet e que já provaram ser uma boa alternativa para a monitorização e vigilância epidemiológica da gripe.

A nova abordagem com base nas pesquisas de informações através de motores de busca na internet, como o *Google Flu Trends*, apresenta-se como uma ferramenta promissora para otimizar a detetar de forma antecipada surtos de doenças infecciosas e também, de uma forma mais vasta, uma fonte bastante importante de dados relacionados com as tendências de saúde.

6. Bibliografia

Atkinson, W., Wolfe, S., & Hamborsky, J. (2012). *Epidemiology and prevention of vaccine preventable-diseases*. (Public Health Foundation, Ed.).

Axelsen, J. B., Yaari, R., Grenfell, B. T., & Stone, L. (2014). Multiannual forecasting of seasonal influenza dynamics reveals climatic and evolutionary drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(26), 9538–9542.

Barik, S. (2012). New treatments for influenza. *BMC Medicine*, *10*(1), 104.

Bexelius, C., Merk, H., Sandin, S., & Nyrén, O. (2010). Interactive Voice Response and web-based questionnaires for population-based infectious disease reporting. *European Journal of Epidemiology*, *25*(10), 693–702.

Boivin, S., Cusack, S., Ruigrok, R. W. H., & Hart, D. J. (2010). Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry*, *285*(37), 28411–28417.

Brooks-Pollock, E., Tilston, N., Edmunds, W. J., & Eames, K. T. D. (2011). Using an online survey of healthcare-seeking behaviour to estimate the magnitude and severity of the 2009 H1N1v influenza epidemic in England. *BMC Infectious Diseases*, *11*(1), 68.

Brownstein, J. S., Freifeld, C. C., Reis, B. Y., & Mandl, K. D. (2008). Surveillance Sans Frontières: Internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project. *PLoS Medicine*, *5*(7), e151.

Cantarelli, P., Debin, M., Turbelin, C., Poletto, C., Blanchon, T., Falchi, A., ... Colizza, V. (2014). The representativeness of a European multi-center network for influenza-like-illness participatory surveillance. *BMC Public Health*, *14*(1), 984.

Carneiro, H. A., & Mylonakis, E. (2009). Google trends: a web-based tool for real-time surveillance of disease outbreaks. *Clinical Infectious Diseases*, *49*(10), 1557–1564.

Centers for Disease Control and Prevention. (2014). *Influenza (Flu) / CDC*. Acedido em 12 julho 2014, disponível em <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>

Chan, E. H., Brewer, T. F., Madoff, L. C., Pollack, M. P., Sonricker, A. L., Keller, M., ... Brownstein, J. S. (2010). Global capacity for emerging infectious disease detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(50), 21701–21706.

Cheng, C. K., Lau, E. H., Ip, D. K., Yeung, A. S., Ho, L. M., & Cowling, B. J. (2009). A profile of the online dissemination of national influenza surveillance data. *BMC Public Health*, 9(1), 339.

Cho, S., Sohn, C. H., Jo, M. W., Shin, S.-Y., Lee, J. H., Ryoo, S. M., ... Seo, D.-W. (2013). Correlation between national influenza surveillance data and google trends in South Korea. *PloS One*, 8(12), e81422.

Cook, S., Conrad, C., Fowlkes, A. L., & Mohebbi, M. H. (2011). Assessing Google flu trends performance in the United States during the 2009 influenza virus A (H1N1) pandemic. *PloS One*, 6(8), e23610.

Copeland, P., Romano, R., Zhang, T., Hecht, G., Zigmond, D., & Stefansen, C. (2013). Google Disease Trends: An Update. *Nature*, 457, 1012–1014.

Correia, A. M., & Dias, L. Q. J. (2010). Pandemia de gripe A (H1N1) no Norte de Portugal: características da onda de Outono / Inverno. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 16(6), 880–886.

Debin, M., Turbelin, C., Blanchon, T., Bonmarin, I., Falchi, A., Hanslik, T., ... Colizza, V. (2013). Evaluating the feasibility and participants' representativeness of an online nationwide surveillance system for influenza in France. *PloS One*, 8(9), e73675.

Direcção-Geral da Saúde. (2008). Pandemia de Gripe.

Direcção-Geral da Saúde. (2010). Relatório da Pandemia da Gripe em Portugal 2009, 2009, 1–133.

Direcção-Geral da Saúde. (2014). Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2013/2014, 1–5.

Dubois, J., Terrier, O., Rosa-calatrava, M., Virologie, L. De, Virpath, H., Vircell, G., ... Lyon, U. De. (2014). Influenza Viruses and mRNA Splicing : Doing More with Less. *mBio*, 5(3), e00070–14.

Dugas, A. F., Hsieh, Y., Levin, S. R., Pines, J. M., Mareiniss, D. P., Mohareb, A., ... Rothman, R. E. (2012). Google Flu Trends : Correlation With Emergency Department Influenza Rates and Crowding Metrics. *Clinical Infectious Diseases*, 54(4), 463–469.

Dugas, A. F., Jalalpour, M., Gel, Y., Levin, S., Torcaso, F., Igusa, T., & Rothman, R. E. (2013). Influenza Forecasting with Google Flu Trends. *PloS One*, 8(2), e56176.

Dukic, V., Lopes, H. F., & Polson, N. G. (2012). Tracking Epidemics with Google Flu Trends Data and a State-Space SEIR Model. *Journal of the American Statistical Association*, 107(500), 1410–1426.

Epiwork. (2009). Developing the framework for an epidemic forecast infrastructure, 1–10.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2014a). *Pandemics of influenza*. Acedido em 21 junho 2014, disponível em http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0905_Pandemic_Influenza_Pandemics_of_Influenza.pdf

European Centre for Disease Prevention and Control. (2014b). *Seasonal Influenza*. *Seasonal Influenza*. Acedido em 23 junho 2014, disponível em http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx

European Centre for Disease Prevention and Control. (2014c). Weekly influenza surveillance overview Sentinel surveillance (ILI / ARI), 2014(March), 1–11.

Eurosurveillance Editorial Team. (2009). Google Flu Trends includes 14 European countries. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(40).

Eysenbach, G. (2006). Infodemiology : Tracking Flu-Related Searches on the Web for Syndromic Surveillance. *AMIA Annual Symposium Proceedings*, 244–248.

Fiore, A. E., Fry, A., Shay, D., Gubareva, L., Bresee, J. S., & Uyeki, T. M. (2011). Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control*, 60(1), 1–24.

Flusurvey. (2014). *Flusurvey*. Acedido em 27 Agosto 2014, disponível em <https://flusurvey.org.uk/en/>

Freidl, G. S., Meijer, A., de Bruin, E., de Nardi, M., Munoz, O., Capua, I., ... Koopmans, M. (2014). Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 19(18).

Friesema, I. H. M., Koppeschaar, C. E., Donker, G. a, Dijkstra, F., van Noort, S. P., Smalenburg, R., ... van der Sande, M. a B. (2009). Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine*, 27(45), 6353–6357.

Gamblin, S. J., & Skehel, J. J. (2010). Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(37), 28403–28409.

George, F. (2006). Introdução ao estudo da gripe. *Ministério Da Saúde - Direcção-Geral Da Saúde*.

Ginsberg, J., Mohebbi, M. H., Patel, R. S., Brammer, L., Smolinski, M. S., & Brilliant, L. (2009). Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature*, 457(7232), 1012–1014.

Google. (2014). *Google Flu Trends*. Acedido em 13 setembro 2014, disponível em <http://www.google.org/flutrends/>

Gripenet Espanha. (2014). *Gripenet Espanha*. Acedido em 21 agosto 2014, disponível em <http://www.gripenet.es/>

Gripenet Portugal. (2014). *Gripenet projecto*. Acedido em 02 setembro 2014, disponível em <http://www.gripenet.pt/pt/projeto/>

Gripenet. (2014). *Gripenet*. Acedido em 23 agosto 2014, disponível em <https://www.gripenet.fr/>

Gulbenkian, F. C. (2014b). *Gripenet: Sobre a gripe*. Acedido em 11 julho 2014, disponível em <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/>

Health Protection Agency. (2014). Guidance on the use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza , 2013-2014, 1.2(10), 1–15.

Hiller, K. M., Stoneking, L., Min, A., & Rhodes, S. M. (2013). Syndromic surveillance for influenza in the emergency department-A systematic review. *PloS One*, 8(9), e73832.

Hovden, A.-O., Cox, R. J., & Haaheim, L. R. (2007). Influenza: the virus and prophylaxis with inactivated influenza vaccine in “at risk” groups, including COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(3), 229–240.

Howard, P. F., McCaw, J. M., Richmond, P. C., Nissen, M., Sloots, T., Lambert, S. B., ... McVernon, J. (2013). Virus detection and its association with symptoms during influenza-like illness in a sample of healthy adults enrolled in a randomised controlled vaccine trial. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(3), 330–339.

Hulth, A., Rydevik, G., & Linde, A. (2009). Web queries as a source for syndromic surveillance. *PloS One*, 4(2), e4378.

Influenzakoll. (2014). *Influenzakoll*. Acedido em 25 agosto 2014, disponível em <https://www.influenzakoll.se/>

Influenzanet. (2014). *Influenzanet*. Acedido em 23 agosto 2014, disponível em <https://www.influenzanet.eu/>

Influenzanet: Results. (2014). *Influenzanet: Results*. Acedido em 05 setembro 2014, disponível em <https://www.influenzanet.eu/en/results/>

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2014). Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe.

Iskander, J., Strikas, R. A., Gensheimer, K. F., Cox, N. J., & Redd, S. C. (2013). Pandemic Influenza Planning, United States, 1978-2008. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 879–885.

Jhung, M. a, Swerdlow, D., Olsen, S. J., Jernigan, D., Biggerstaff, M., Kamimoto, L., ... Finelli, L. (2011). Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(1), S13–26.

Kang, M., Zhong, H., He, J., Rutherford, S., & Yang, F. (2013). Using Google Trends for influenza surveillance in South China. *PloS One*, 8(1), e55205. doi:10.1371/journal.pone.0055205

Kasowski, E. J., Garten, R. J., & Bridges, C. B. (2011). Influenza Pandemic Epidemiologic and Virologic Diversity: Reminding Ourselves of the Possibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 52(Suppl 1).

Kenah, E., Chao, D. L., Matrajt, L., Halloran, M. E., & Longini, I. M. (2011). The global transmission and control of influenza. *PloS One*, 6(5), e19515.

Klepser, M. E. (2014). Socioeconomic Impact of Seasonal (Epidemic) Influenza and the Role of Over-the-Counter Medicines. *Drugs*, 74(13), 1467–1479.

Kobayashi, Y., & Suzuki, Y. (2012). Evidence for N-glycan shielding of antigenic sites during evolution of human influenza A virus hemagglutinin. *Journal of Virology*, 86(7), 3446–3451.

Kumar, S., & Henrickson, K. J. (2012). Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 344–361.

Lagacé-Wiens, P. R. S., Rubinstein, E., & Gumel, A. (2010). Influenza epidemiology--past, present, and future. *Critical Care Medicine*, 38(4), e1–9.

Lambert, L. C., & Fauci, A. S. (2010). Influenza vaccines for the future. *The New England Journal of Medicine*, 363(21), 2036–2044.

Lazer, D., Kennedy, R., King, G., & Vespignani, A. (2014). The Parable of Google Flu : Traps in Big Data Analysis. *Science*, 343(14), 1203–1205.

Lee, Y., Kim, K., Ko, E., Lee, Y., Kim, M., Kwon, Y., ... Cho, M. (2014). New vaccines against influenza virus. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 3(1), 12–28.

Lopes, L. F., Zamite, M., Tavares, B. C., Couto, F. M., & Silva, J. (2009). Automated Social Network Epidemic Data Collector.

Lu, X., Qi, J., Shi, Y., Wang, M., Smith, D. F., Heimburg-Molinaro, J., ... Gao, G. F. (2013). Structure and receptor binding specificity of hemagglutinin H13 from avian influenza A virus H13N6. *Journal of Virology*, 87(16), 9077–9085.

Malik, M. T., Gumel, A., Thompson, L. H., Strome, T., & Mahmud, S. M. (2011). “Google Flu Trends” and Emergency Department Triage Data Predicted the 2009 Pandemic H1N1 Waves in Manitoba. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante’e Publique*, 102(4), 294–297.

Mereckiene, J., Cotter, S., Nicoll, A., Lopalco, P., Noori, T., Weber, J., ... Appelgren, E. (2014). Seasonal influenza immunisation in Europe . Overview of recommendations and vaccination coverage for three. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 19(16), 1–11.

Moura, F. E. a, Perdigão, A. C. B., & Siqueira, M. M. (2009). Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(1), 180–183.

Mummert, A., Weiss, H., Long, L.-P., Amigó, J. M., & Wan, X.-F. (2013). A perspective on multiple waves of influenza pandemics. *PloS One*, 8(4), e60343.

Noah, D. L., & Noah, J. W. (2013). Adapting global influenza management strategies to address emerging viruses. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 305(2), L108–17.

Noda, T., Sugita, Y., Aoyama, K., Hirase, A., Kawakami, E., Miyazawa, A., ... Kawaoka, Y. (2012). Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. *Nature Communications*, 3, 639.

Noh, J. Y., & Kim, W. J. (2013). Influenza vaccines: unmet needs and recent developments. *Infection & Chemotherapy*, 45(4), 375–386.

Noort, S. P. van, Muehlen, M., Andrade, H. R. de, Koppeschaar, C., Lourenço, J. M. L., & Gomes, M. G. M. (2007). Gripenet: An internet-based system to monitor Influenza-like Illness uniformly across Europe. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles= European Communicable Disease Bulletin*, 12(7), E5.

Nunes, B., Machado, A., P., P., I., F., Gonçalves, P., Conde, P., ... Falcão, J. M. (2012). Efetividade da vacina antigripal na época 2010-2011 em Portugal: resultados do projeto EuroEVA, 2, 271–284.

Olson, D. R., Konty, K. J., Paladini, M., Viboud, C., & Simonsen, L. (2013). Reassessing Google Flu Trends Data for Detection of Seasonal and Pandemic Influenza: A Comparative Epidemiological Study at Three Geographic Scales. *PLoS Computational Biology*, 9(10).

Ortiz, J. R., Zhou, H., Shay, D. K., Neuzil, K. M., Fowlkes, A. L., & Goss, C. H. (2011). Monitoring influenza activity in the United States: a comparison of traditional surveillance systems with Google Flu Trends. *PloS One*, 6(4), e18687.

Oshansky, C. M., & Thomas, P. G. (2012). The human side of influenza. *Journal of Leukocyte Biology*, 92(1), 83–96.

Paolotti, D., Carnahan, A., Colizza, V., Eames, K., Edmunds, J., Gomes, G., ... Smallenburg, R. (2013). Web-based participatory surveillance of infectious diseases: the Influenzanet participatory surveillance experience. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(1), 17–21.

Paolotti, D., Gioannini, C., & Colizza, V. (2010). Internet-based monitoring system for influenza-like illness: H1N1 surveillance in Italy. *3rd International ICST Conference on Electronic Healthcare for the 21st Century*, 1–4.

Patwardhan, A., & Bilkovski, R. (2012). Comparison: Flu Prescription Sales Data from a Retail Pharmacy in the US with Google Flu Trends and US ILINet (CDC) Data as Flu Activity Indicator. *PloS One*, 7(8), e43611.

Pechirra, P., Gonçalves, P., Nunes, B., & Guiomar, R. (2012). Programa Nacional de Vigilância da Gripe: Resultados da Atividade Gripal em Portugal na Época 2010 / 2011. *Acta Médica Portuguesa*, 25(5), 277–287.

Polgreen, P. M., Chen, Y., Pennock, D. M., & Nelson, F. D. (2008). Using Internet Searches for Influenza Surveillance. *Clinical Infectious Diseases*, 47(11), 1443–1448.

Polgreen, P. M., Chen, Z., Segre, A. M., Harris, M. L., Pentella, M. a, & Rushton, G. (2009). Optimizing influenza sentinel surveillance at the state level. *American Journal of Epidemiology*, 170(10), 1300–1306.

Prachayangprecha, S., Makkoch, J., Suwannakarn, K., & Vichaiwattana, P. (2013). Epidemiology of seasonal influenza in Bangkok between 2009 and 2012. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 7(10), 734–740.

Preaud, E., Durand, L., Macabeo, B., Farkas, N., Sloesen, B., Palache, A., ... Samson, S. I. (2014). Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health*, 14(1), 813.

Rehn, M., Carnahan, A., Merk, H., Kühlmann-Berenzon, S., Galanis, I., Linde, A., & Nyrén, O. (2014). Evaluation of an Internet-based monitoring system for influenza-like illness in Sweden. *PloS One*, 9(5), e96740.

Reperant, L. a, Rimmelzwaan, G. F., & Osterhaus, A. D. M. E. (2014). Advances in influenza vaccination. *F1000prime Reports*, 6(June), 47.

Rossman, J. S., Leser, G. P., & Lamb, R. a. (2012). Filamentous influenza virus enters cells via macropinocytosis. *Journal of Virology*, 86(20), 10950–10960.

Santillana, M., Zhang, D. W., Althouse, B. M., & Ayers, J. W. (2014). What Can Digital Disease Detection Learn from (an External Revision to) Google Flu Trends? *Journal of Preventive Medicine*, 47(3), 341–347.

Semenza, J. C., Sudre, B., Oni, T., Suk, J. E., & Giesecke, J. (2013). Linking environmental drivers to infectious diseases: the European environment and epidemiology network. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(7), e2323.

Shaman, J., & Karspeck, A. (2012). Forecasting seasonal outbreaks of influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20425–20430.

Shaman, J., & Kohn, M. (2009). Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), 3243–3248.

Sočan, M., Erčulj, V., & Lajovic, J. (2012). Early detection of influenza like illness through medication sales. *Cent Eur J Public Health*, 20(2), 156–162.

Talbot, H. K., & Falsey, A. R. (2010). The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(5), 747–751.

Taubenberger, J. K., & Kash, J. C. (2011). Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host & Microbe*, 7(6), 440–451.

Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology*, 3, 499–522.

Tellier, R. (2009). Aerosol transmission of influenza A virus : a review of new studies
Aerosol transmission of influenza A virus : a review of new studies. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(6), S783–S790.

Temte, J. L., & Prunuske, J. P. (2010). Seasonal influenza in primary care settings: review for primary care physicians. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 109(4), 193–200.

Tilston, N. L., Eames, K. T. D., Paolotti, D., Ealden, T., & Edmunds, W. J. (2010). Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC Public Health*, 10(1), 650.

Ueda, R., Sugiura, T., Kume, S., Ichikawa, A., Larsen, S., Miyoshi, H., ... Honda, A. (2013). A novel single virus infection system reveals that influenza virus preferentially infects cells in G1 phase. *PLoS One*, 8(7), e67011.

Valdivia, a, Lopez-Alcalde, J., Vicente, M., Pichiule, M., Ruiz, M., & Ordobas, M. (2010). Monitoring influenza activity in Europe with Google Flu Trends: comparison with the findings of sentinel physician networks - results for 2009-10. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 15(29).

Valleron, A., Bouvet, E., Garnerin, P., Menares, J., Heard, I., Letrait, S., & Lefaucheux, J. (1986). A Computer Network for the Surveillance of Communicable Diseases : The French Experiment. *American Journal of Public Health*, 76(11), 1289–1292.

Van de Sandt, C. E., Kreijtz, J. H. C. M., & Rimmelzwaan, G. F. (2012). Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses*, 4(9), 1438–1476.

Van Gelder, M. M. H. J., Bretveld, R. W., & Roeleveld, N. (2010). Web-based questionnaires: the future in epidemiology? *American Journal of Epidemiology*, 172(11), 1292–1298.

Vandendijck, Y., Faes, C., & Hens, N. (2013). Eight years of the Great Influenza Survey to monitor influenza-like illness in Flanders. *PloS One*, 8(5), e64156.

Vega, T., Lozano, J. E., Meerhoff, T., Snacken, R., Mott, J., Ortiz de Lejarazu, R., & Nunes, B. (2013). Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(4), 546–558.

Vespignani, A. (2014). *Epiwork - The Project*. Acedido em 02 agosto 2014, disponível em <http://www.epiwork.eu/the-project/>

Wilson, N., Mason, K., Tobias, M., Peacey, M., Huang, Q. S., & Baker, M. (2009). Interpreting “ Google F lu T rends ” H1N1 influenza : The New Zealand data for pandemic experience. *Euro Surveillace: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles= European Communicable Disease Bulletin*, 14(44), 429–433.

Wójcik, O. P., Brownstein, J. S., Chunara, R., & Johansson, M. a. (2014). Public health for the people: participatory infectious disease surveillance in the digital age. *Emerging Themes in Epidemiology*, 11, 7.

Wong, S.-S., & Webby, R. J. (2013). Traditional and new influenza vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 476–92.

World Health Organization. (2011). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza.

World Health Organization. (2012). Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire, (47), 461–476.

World Health Organization. (2014a). *Influenza (Seasonal)*. Acedido em 23 maio 2014, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

World Health Organization. (2014b). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. *Weekly Epidemiological Record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*, 89(10), 93–104.

Yang, A. C., Huang, N. E., Peng, C.-K., & Tsai, S.-J. (2010). Do seasons have an influence on the incidence of depression? The use of an internet search engine query data as a proxy of human affect. *PloS One*, 5(10), e13728.

Yang, X., Yao, Y., Chen, M., Yang, X., Xie, Y., Liu, Y., ... Wei, L. (2012). Etiology and clinical characteristics of influenza-like illness (ILI) in outpatients in Beijing, June 2010 to May 2011. *PloS One*, 7(1), e28786.

Zhang, Y., Lin, X., Wang, G., Zhou, J., Lu, J., Zhao, H., ... Wang, Y. (2010). Neuraminidase and hemagglutinin matching patterns of a highly pathogenic avian and two pandemic H1N1 influenza A viruses. *PloS One*, 5(2), e9167.