



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SISTEMAS PARTICIPATIVOS DE MONITORIZAÇÃO ONLINE
DA GRIPE EM TEMPO REAL**

Trabalho submetido por
Ana Rita Lopes Monteiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2013



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SISTEMAS PARTICIPATIVOS DE MONITORIZAÇÃO ONLINE
DA GRIPE EM TEMPO REAL**

Trabalho submetido por
Ana Rita Lopes Monteiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutor Luís Francisco Alexandrino Proença

Outubro de 2013

Dedicatória

Dedico este trabalho à família que sempre me apoiou: mãe, irmã e sobrinha e em especial ao meu pai que mesmo já não estando presente tenho a certeza que está sempre comigo e aos amigos que sempre estiveram presentes.

Obrigada.

Agradecimentos

Ao Doutor Luís Proença pelo apoio e pela orientação prestada.

Resumo

A gripe é uma infecção respiratória contagiosa auto-limitada provocada pelo vírus *Influenza*. Constitui um sério problema de saúde devido ao facto de possuir um carácter epidémico.

A capacidade de prever a disseminação da gripe quer a nível local quer a nível global é essencial para a identificação e desenvolvimento de estratégias de controlo e prevenção de futuras epidemias/pandemias.

Tanto a morbilidade como a mortalidade desta doença variam de ano para ano e é por isso que é cada vez mais importante a vigilância epidemiológica. Os sistemas tradicionais de vigilância apoiados em redes de “Médicos-Sentinela” possuem diversas limitações em casos de pandemias. Desta forma, é cada vez mais necessário a criação de novos sistemas de vigilância que permitam a monitorização em tempo real.

Estes novos sistemas baseiam-se em questionários online realizados a indivíduos, que participam de forma voluntária, sobre a existência ou não de sintomas de gripe na semana anterior. Desta forma, depois de analisados os dados, é possível a criação de curvas de incidência (disponíveis diariamente) e até bases de dados para fins de investigação.

A informação obtida por estes sistemas de monitorização online não concorre de forma alguma com as informações obtidas pelos sistemas de vigilância tradicionais uma vez que se tratam de metodologias e amostras diferentes e por isso se complementam.

Palavras-chave: gripe, disseminação, epidemiologia, monitorização

Abstract

Influenza is a contagious and respiratory infection caused by the *Influenza* virus. It is a serious medical problem because of its epidemic feature.

The ability to forecast the dissemination at local and global levels it's essential to identify and develop control strategies and to prevent future epidemics/pandemics.

Influenza morbidity and mortality vary every year and it is why increasingly important epidemiological surveillance. The traditional surveillance systems supported by GP Sentinel networks have several limitations in case of pandemics and it is necessary the foundation of new surveillance systems that allow real-time surveillance.

These new surveillance systems are based in online queries made to individuals, who participate voluntarily, about the existence or absence of symptoms on the previous week. Thus, after analyzing data, it is possible to create incidence curves (available daily) and even databases for research purposes.

Information obtained from these online monitoring systems doesn't compete with the information obtained from traditional surveillance systems since they deal with different methodologies and samples and therefore complement each other.

Keywords: influenza, dissemination, epidemiology, surveillance

Índice Geral

Dedicatória.....	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract.....	6
Índice de Figuras	9
Lista de Abreviaturas.....	10
Glossário.....	11
1. Gripe	12
1.1. Caracterização.....	12
1.2. Sintomas	13
1.3. Vírus da gripe	14
1.4. Transmissão do vírus da gripe	16
1.5. Diagnóstico	16
1.6. Prevenção.....	17
1.7. Pandemias de gripe humana	18
2. Disseminação da gripe.....	20
2.1. Mobilidade humana	20
2.2. Mudanças comportamentais	22
2.3. Modelos epidemiológicos.....	23
2.3.1. Susceptível-Infetado-Recuperado (SIR)	23
2.3.2. Susceptível-Infetado-Susceptível (SIS)	24
3. Vigilância epidemiológica.....	25
3.1. Vigilância epidemiológica tradicional.....	25
3.2. European Influenza Surveillance Network (EISN)	26
3.3. Limitações.....	27
4. Novos sistemas de vigilância epidemiológica	29
4.1. Modelos matemáticos	30
4.2. Modelos computacionais	30
4.2.1. Global Epidemic and Mobility Model (GLEaM)	32
5. Projectos	34
5.1. Influenzanet	34

5.2. Epiwork.....	39
5.2.1. Epidemic Marketplace Platform	42
6. Conclusão	44
7. Bibliografia	46

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura tridimensional do vírus <i>Influenza</i>	14
Figura 2: Replicação do vírus <i>Influenza</i>	15
Figura 3: Transmissão do vírus <i>Influenza</i>	16
Figura 4: Rede global de transporte aéreo (Disseminação das doenças infecciosas).....	21
Figura 5: Estrutura dos novos sistemas de vigilância utilizando modelos computacionais	31
Figura 6: Descrição dos diferentes estratos (população, mobilidade e epidemia) do GLEaM	32
Figura 7: Número de participantes no projecto holandês na época 2012/2013	36
Figura 8: Número de participantes no projecto Grippenet na época 2012/2013.....	36
Figura 9: Número de participantes no projecto Flusurvey na época 2012/2013.....	37
Figura 10: Número de participantes no projecto belga na época 2012/2013	37
Figura 11: Número de participantes no projecto Gripenet na época 2012/2013.....	38
Figura 12: Número de participantes no projecto sueco na época 2012/2013.....	38
Figura 13: Número de participantes no projecto espanhol na época 2012/2013	39
Figura 14: Esquema representativo da relação entre os diversos pacotes de trabalho (WP1 – WP8)	42
Figura 15: Esquema de funcionamento: Epidemic Marketplace Platform	43

Lista de Abreviaturas

DGS – Direcção-Geral da Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

EISN – European Influenza Surveillance Network

EISS – European Influenza Surveillance Scheme

GIS – Great Influenza Survey

GLEaM – Global Epidemic and Mobility Model

H – Hemaglutinina

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

IVR – Interactive Voice Response

N – Neuraminidase

OMS – Organização Mundial de Saúde

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

RNA – Ácido ribonucleico

SEDAC – Socio-Economic Data and Applications Center

SIR – Susceptível-Infetado-Recuperado

SIS – Susceptível-Infetado-Susceptível

TESSy – European Surveillance System

TIC – Tecnologias de Informação e Comunicação

USF – Unidades de Saúde Familiar

WISO – Weekly Influenza Surveillance Overview

WP – Work Package (Pacote de trabalho)

Glossário

Curvas de incidência – Permite, utilizando gráficos, demonstrar a incidência de uma determinada doença. A incidência é o número de casos novos da doença surgidos no mesmo local e período (Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, n.d.).

Metapopulação – Rede formada por populações espacialmente estruturadas em agrupamentos, cujos indivíduos se reproduzem e onde a migração entre as populações pode influenciar a dinâmica local (Gherardi, 2007).

Shift – é um processo, no qual, pelo menos 2 cadeias diferentes do vírus ou de vírus diferentes se combinam, de forma a criar um novo subtipo viral, pela mistura dos antígenos de superfície das duas cadeias originais (Influenza Virus Net, 2013).

1. Gripe

1.1. Caracterização

A gripe é uma infecção respiratória contagiosa aguda, provocada pelo vírus *Influenza* que afecta tanto o tracto respiratório superior (nariz, seios nasais e garganta) como inferior (pulmões) (Dolin, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Roche, 2012). É de curta duração e auto-limitada, o que significa que progride para cura em aproximadamente uma semana (Barnea, Yaari, Katriel, & Stone, 2011) (Dolin, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013).

O período de incubação da doença é de 1 a 4 dias o que significa o aparecimento dos sintomas após a infecção pelo vírus (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005) (Prachayangprecha et al., 2013) (Tay, Grant, Kirk, Mounts, & Kelly, 2013). O período de contágio tem início 1 a 2 dias antes e até 5 dias após o aparecimento dos sintomas (Roche, 2012).

A gripe surge, habitualmente, nos meses de Inverno, em regiões de clima temperado, tendo o seu pico entre os meses de Dezembro e Março, no hemisfério norte, uma vez que as pessoas permanecem mais tempo em locais fechados (contacto social é maior o que favorece a transmissão do vírus), as temperaturas são mais baixas e na ausência de radiação ultravioleta o vírus sobrevive mais tempo podendo ser transmitido (Barnea et al., 2011) (Sander P. van Noort, Águas, Ballesteros, & Gomes, 2012) (Roche, 2012) (Prachayangprecha et al., 2013) (Tay et al., 2013). A diminuição da imunidade do hospedeiro, pode ser outra explicação uma vez que existe uma diminuição da síntese de vitamina D por falta de luz solar (Barnea et al., 2011). Existe uma outra teoria que defende que o arrefecimento da superfície do corpo provoca a constrição dos vasos sanguíneos no nariz, aumentando por isso a sensibilidade às infecções respiratórias (Gulbenkian, 2013). Em regiões tropicais, o vírus ocorre uniformemente ao longo do ano (Barnea et al., 2011).

A gripe constitui um problema de saúde pública devido ao facto de possuir um carácter epidémico descrito pela rápida disseminação e morbidade nas populações atingidas (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005) (Tay et al., 2013). Afecta milhões de pessoas por ano, das quais cerca de 1 milhão desenvolvem infecções respiratórias como a pneumonia que pode levar à hospitalização e tem uma elevada taxa

de mortalidade humana causando cerca de 250 000 – 500 000 mortes/ano globalmente (Barnea et al., 2011) (Gulbenkian, 2013) (Sedova et al., 2012).

Nos últimos anos, a actividade do vírus da gripe tem originado uma maior procura de prestadores de cuidados de saúde (centros de saúde e hospitais). Devido a este aumento da procura sem o respectivo aumento da oferta tem-se verificado o congestionamento destes serviços no pico de actividade do vírus (George, 2006).

1.2. Sintomas

O quadro clínico da doença caracteriza-se por febre elevada (acima dos 38°C) durante 3 a 4 dias seguido de arrepios, prostração, dores (cabeça, garganta e musculares), garganta inflamada, congestão nasal, catarro óculo-nasal e tosse seca (Dolin, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012). Com a progressão da infecção os sintomas respiratórios pronunciam-se e mantêm-se cerca de 3 a 4 dias após o desaparecimento da febre (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012).

Este quadro pode variar de intensidade em adultos (Ministério da Saúde, 2005). As crianças podem também apresentar sintomas gastrointestinais tais como náuseas, vómitos, diarreia e dor abdominal, raros em adultos (Dolin, 1998) (Gulbenkian, 2013) (Roche, 2012). A febre tende a ser mais elevada nas crianças e o aparecimento de otites médias pode ser uma complicação na faixa etária [1,3] anos (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012). Os idosos podem apresentar febre (sem nunca atingir valores tão elevados como as crianças) e, por vezes, sem qualquer outra sintomatologia (Ministério da Saúde, 2005).

Complicações são relativamente comuns em idosos e doentes crónicos. As condições de risco incluem Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), asma, insuficiência cardíaca crónica, doenças metabólicas crónicas (diabetes, por exemplo), imunodeficiência, gravidez, doença crónica renal e hemoglobinopatias (Dolin, 1998) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

As complicações pulmonares são habitualmente pneumonias bacterianas secundárias provocadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* e *Haemophilus influenzae* (Dolin, 1998) (Ministério da Saúde, 2005).

Nas crianças destaca-se a síndrome de Reye como complicação no caso da toma de ácido acetilsalicílico em crianças com este quadro clínico (Ministério da Saúde, 2005).

Miocardite, pericardite, síndrome do choque tóxico, síndrome de Guillain-Barré e encefalite são outras das complicações que poderão surgir (Ministério da Saúde, 2005).

1.3. Vírus da gripe

A gripe é provocada pelo vírus *Influenza* que pertence à família *Orthomyxoviridae*. São vírus constituídos por ácido ribonucleico (RNA) de hélice simples e de polaridade negativa e subdividem-se em 3 tipos: A, B e C. É de notar que apenas os tipos A e B têm interesse por provocarem doença com um impacto significativo em saúde (Fauci & Longo, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

O vírus da gripe é uma partícula esférica com um diâmetro interno entre 80 e 120 nm e um núcleo central de 70nm (Dolin, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013). Glicoproteínas com, aproximadamente, 110 nm e com funções essenciais ao vírus cobrem a superfície da esfera (figura 1). A hemaglutinina (H) é responsável pela entrada do vírus nas células onde se irá multiplicar e a neuraminidase (N) responsável pela libertação do mesmo (Dolin, 1998) (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Prachayangprecha et al., 2013). Conhecem-se dezasseis hemaglutininas diferentes e nove neuraminidasas (George, 2006) (Prachayangprecha et al., 2013).

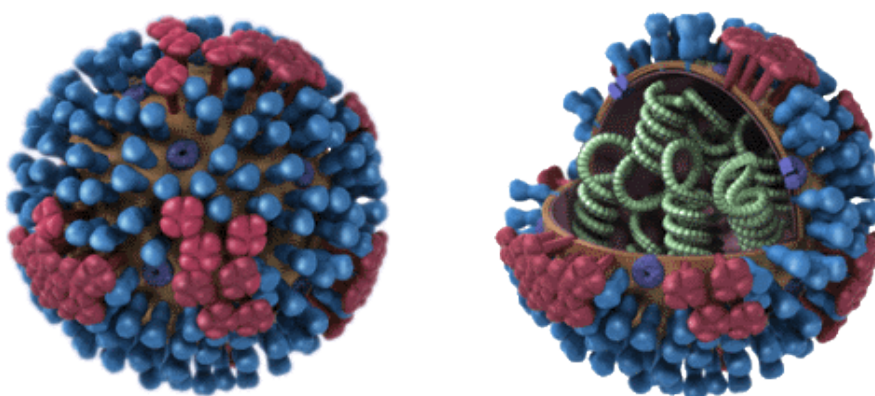


Figura 1 – Estrutura tridimensional do vírus Influenza (adaptado de (Gulbenkian, 2013))

Os vírus são partículas inertes que utilizam as células que infectam para se replicarem. Habitualmente, a hemaglutinina une-se ao ácido siálico das membranas das células do tracto respiratório permitindo assim a penetração do vírus e a sua replicação. A replicação do vírus *Influenza* é semelhante à dos outros vírus (figura 2): a) fixação (o vírus liga-se à superfície da célula através da hemaglutinina), b) penetração e descapsidação (remoção do invólucro), c) replicação (síntese de proteínas virais), d) libertação dos viriões recém-formados pela neuraminidase viral, e) extrusão (Gulbenkian, 2013) (Roche, 2012).

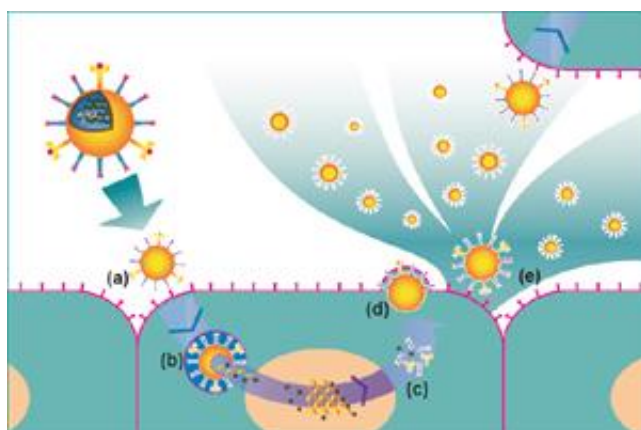


Figura 2 – Replicação do vírus *Influenza* (adaptado de (Roche, 2012))

Os vírus do tipo A são os mais frequentes e os mais virulentos sendo principais causadores das epidemias de gripe na população (Barnea et al., 2011) (Gulbenkian, 2013).

É de realçar a importância de algumas das características do vírus para a compreensão da gripe. Uma vez que as aves aquáticas migratórias constituem o reservatório natural do vírus todos os vírus têm forma de permanecerem em equilíbrio com a natureza. Até ao momento foram identificados todos os subtipos do vírus A nas aves (George, 2006) (Gulbenkian, 2013). O vírus pode infectar diversos hospedeiros (diferentes classes e espécies). Este é a principal característica que faz com que a gripe seja não só uma doença transmissível como uma epidemia não podendo por isso ser erradicada (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005). A segmentação do genoma do vírus permite a constante variabilidade do vírus uma vez que permite a troca de material genético de diferentes origens quando infectam as mesmas células originando um novo vírus por recombinação genética (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

1.4. Transmissão do vírus da gripe

O vírus é transmitido de pessoa para pessoa sob a forma de partículas de aerossol expelidas pelo doente ao tossir, falar ou espirrar permitindo a entrada do vírus no organismo pela inalação das gotículas pelo nariz ou garganta (figura 3). A transmissão do vírus também pode ocorrer por contacto directo ou indirecto com secreções nasofaríngeas (Barnea et al., 2011) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012).

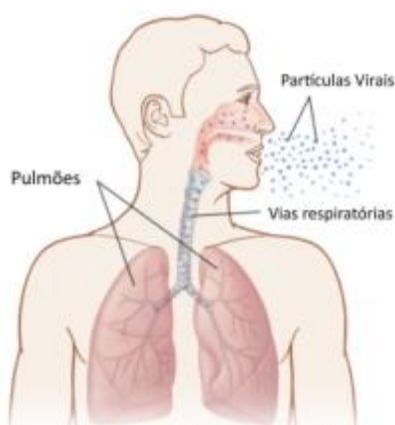


Figura 3 – Transmissão do vírus *Influenza* (adaptado de (Gulbenkian, 2013))

Ao detectar o vírus no organismo, o sistema imunitário inicia o processo de defesa dando por isso origem aos sintomas referidos em 1.2 (Gulbenkian, 2013).

1.5. Diagnóstico

É importante realçar que os sintomas da gripe não são específicos e podem ser similares a outros vírus respiratórios entre os quais os rinovírus, coronavírus ou adenovírus. É por esta razão que é muito vulgar a confusão entre gripe e constipação (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012). Para determinar se a infecção é provocada pelo vírus *Influenza* e que se trata realmente de gripe é necessária uma análise laboratorial na qual se detecta a presença do vírus. É no entanto, habitual, o diagnóstico com base nos sintomas apresentados, dando-se o nome de síndrome gripal em vez de gripe ao diagnóstico efectuado (Gulbenkian, 2013).

O diagnóstico definitivo baseia-se em técnicas laboratoriais que permitem o isolamento do vírus e a identificação do genoma viral. Esta análise é apenas efectuada em situações extremas de hospitalização, gravidez e crianças que apresentarem sintomas com gravidade (Gulbenkian, 2013). Estes testes podem ser efectuados através da análise de secreções da nasofaringe ou de sangue. As amostras devem ser recolhidas nos primeiros 5 dias após o aparecimento dos sintomas (de preferência até ao terceiro dia) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

A detecção do vírus é realizada por técnicas de imunofluorescência, PCR (Reacção em cadeia da polimerase) ou por inibição de hemaglutinação (para este exame devem realizar-se duas colheitas com 15 dias de diferença) (Ministério da Saúde, 2005). Estas são análises, dependendo do tipo de processo utilizado, que podem demorar entre duas horas e duas semanas. Contudo, atualmente existem testes de diagnóstico rápido que podem confirmar a presença do vírus em cerca de 30 minutos, sendo variável a capacidade de detectar o vírus (Gulbenkian, 2013).

1.6. Prevenção

A principal forma de prevenção contra a gripe é a vacinação anual (vacinas com o vírus inactivado derivados dos vírus *Influenza* A e B) e por isso a melhor forma de reduzir o impacto causado pela gripe sazonal ou por epidemias/ pandemias provocadas pelo vírus *Influenza* (Dolin, 1998) (Barnea et al., 2011) (Roche, 2012). As vacinas contra a gripe existem há cerca de 60 anos sendo seguras e eficazes reduzindo o aparecimento, a gravidade e a mortalidade da doença entre os grupos de risco (Gulbenkian, 2013) (Roche, 2012).

A vacina deve ser administrada anualmente, uma vez que não confere protecção a longo prazo, devido à emergência de novas estirpes do vírus, preferencialmente, no mês de Outubro aos grupos de risco indicados pela Direcção Geral de Saúde (DGS): 1) pessoas com idade igual ou superior a 65 anos; 2) Pessoas que residem ou em internamento prolongado em instituições prestadoras de cuidados de saúde; 3) grávidas que estejam no 2º/ 3º trimestre de gravidez; 4) doentes crónicos cardiovasculares, renais, hepáticos, pulmonares, hematológicos, metabólicos neuromusculares e imunodeprimidos, com mais de 6 meses de idade; 5) Profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados; 6) doentes transplantados e 7) em crianças e adolescentes (6

meses a 18 anos) em terapêutica prolongada com salicilatos (Direcção Geral de Saúde, 2007) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

A vacina deve ser sempre aconselhada pelo médico devido à existência de contra-indicações e precauções que devem ser tidas em atenção (Direcção Geral de Saúde, 2007) (Gulbenkian, 2013).

Uma vez que a produção anual de vacinas contra a gripe, a nível mundial, é limitada e por sua vez a sua atribuição a cada país, não é aconselhada a vacinação de todos os indivíduos que não pertençam aos grupos referidos anteriormente (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

1.7. Pandemias de gripe humana

Surtos de gripe têm sido documentados em literatura científica, pelo menos, desde o ano de 1650, sendo que possam ter existido registos gregos que remontam ao ano de 412 a.C.. Estes registos demonstram a persistência desta doença respiratória (Barnea et al., 2011).

A gripe é um fenómeno epidemiológico que ocorre mundialmente, como surto localizado, epidemia ou pandemia (Ministério da Saúde, 2005). As pandemias surgem como consequência do aparecimento de um novo subtipo viral (*shift*) com capacidade para infectar seres humanos e para o qual não há imunidade e ocorrem duas a três vezes por século (George, 2006) .

No século XX ocorreram três pandemias de gripe: a gripe espanhola, entre 1918-1920; a gripe asiática, entre 1957-1960; e a gripe de Hong Kong, entre 1968-1972 (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005).

A gripe espanhola provocou aproximadamente 40 milhões de mortos, sobretudo crianças até aos 4 anos e adultos com idades compreendidas entre 25 e 34 anos, e foi por isso considerada a mais mortal. Foi provocada por um subtipo viral H1N1 de origem aviária que por mutações adquiriu a capacidade de transmissão inter-humana (George, 2006) (Gulbenkian, 2013). Relativamente à gripe asiática, provocada por um subtipo H2N2, apesar de grave, não foi tão desastrosa levando à morte cerca 4 milhões de pessoas (Gulbenkian, 2013). Um milhão foi o número de mortos provocado pelo subtipo H3N2 que deu origem à gripe de Hong Kong (George, 2006).

Já no século XXI, surgiu a gripe pandémica de 2009, provocada por um subtipo viral da gripe, A-H1N1, por combinação dos genes da gripe suína, das aves e humana. Contudo, a taxa de mortalidade foi mais baixa relativamente às epidemias sazonais, caso este que é raro quando se trata de pandemias (Gulbenkian, 2013).

É de notar que cada vez que emerge um novo subtipo viral, o que circulava anteriormente é substituído, uma nova pandemia é provocada e que é seguida de várias epidemias anuais causadas pelas estirpes descendentes desse subtipo (George, 2006) (Gulbenkian, 2013).

Com os atuais meios de transporte, a propagação do vírus tornou-se mais rápida e capaz de infectar diversas populações estando por isso na origem de epidemias simultâneas (Ministério da Saúde, 2005).

Tanto a morbidade como a mortalidade desta doença variam de ano para ano consoante diversos factores sendo o mais importante o grau de imunidade da população para o subtipo viral (Ministério da Saúde, 2005).

É necessário compreender que para além dos problemas de saúde que uma pandemia acarreta deve-se também pensar nas consequências que esta possa ter no plano socio-económico das regiões afectadas (George, 2006).

2. Disseminação da gripe

A disseminação das doenças infecciosas depende de diversos factores, entre eles: a transmissão do agente patogénico responsável pela infecção, as características da população de hospedeiros, padrões de contacto entre os indivíduos, mudanças comportamentais, a estrutura sociodemográfica das populações e os padrões de mobilidade humana (Epiwork, 2009) (Merler & Ajelli, 2010) (Poletti, Ajelli, & Merler, 2011). A heterogeneidade de uma população tem um papel importante na propagação da doença e devido à complexidade das sociedades modernas é difícil prever a propagação da epidemia (Dushoff & Levin, 1995) (Merler & Ajelli, 2010).

2.1. Mobilidade humana

A mobilidade humana pode ser descrita definindo uma rede de comunidades onde as ligações e a correspondente intensidade representam o fluxo de populações entre elas (Balcan et al., 2009).

Apesar das populações possuírem uma grande capacidade de mobilidade humana, responsável em grande parte pela disseminação de doenças infecciosas, apenas frequentam, habitualmente, um número limitado de locais, o que faz com que os indivíduos/grupos dessa população apresentem mobilidade confinada a apenas uma determinada área (Belik, Geisel, & Brockmann, 2011) (V. Belik, Geisel, & Brockmann, 2011).

Os surtos de gripe sazonal demonstram a importância crescente em entender a dinâmica das doenças infecciosas. A chave para entender a dinâmica espacial é a avaliação correcta dos padrões de mobilidade humana uma vez que a propagação das doenças infecciosas em diferentes locais se deve à movimentação dos hospedeiros e respectivas interações (V. Belik et al., 2011) (Vitaly Belik et al., 2011).

Esses fluxos de mobilidade humana que determinam a disseminação de uma doença infecciosa e as medidas de controlo para limitar ou restringir a mobilidade humana são considerados nos planos de contingência de diversos países. Os principais objectivos destas medidas são, principalmente, a diminuição das viagens de/para as zonas afectadas pelos surtos e portanto a diminuição do número de indivíduos

infectados noutros países que ainda não foram afectados pela epidemia (Bajardi et al., 2011).

A mobilidade humana ocorre em muitas escalas, desde o tráfego em pequenas distâncias como a viagens de longa distância pelo ar, envolvendo diferentes meios de transporte (transportes públicos, estradas, autoestradas, comboios e aviões) (Brockmann, David, & Gallardo, 2009).

A mobilidade e o tráfego actuais são de uma complexidade e volume sem antecedentes. A magnitude e a intensidade do tráfego humano fez com que a própria sociedade se tornasse mais susceptível às ameaças relacionadas com as suas viagens. O longo alcance da mobilidade humana é responsável pela rápida disseminação geográfica das doenças infecciosas, como é possível observar na figura 4 (Balcan et al., 2009) (Brockmann et al., 2009).



Figura 4 – Rede global de transporte aéreo (Disseminação das doenças infecciosas)

(adaptado de (Brockmann et al., 2009))

A representação das interacções na sociedade, a compreensão da mobilidade humana e o desenvolvimento de modelos qualitativos e quantitativos tem uma importância fundamental para a investigação da dinâmica de doenças infecciosas humanas (Brockmann et al., 2009) (Lagorio et al., 2011).

Devido à elevada mobilidade da população, resultando em diferentes epidemias locais sincronizadas, a Europa tem que estar preparada para enfrentar a rápida propagação de uma pandemia de gripe (Merler & Ajelli, 2010). Segundo, Merler e

Ajelli, é possível que os primeiros casos de gripe se verifiquem na parte ocidental da Europa e que as primeiras áreas afectadas pela epidemia são as urbanas devido à elevada densidade populacional. Países com elevada taxa de famílias e estudantes na população (por exemplo, a Irlanda) vão enfrentar epidemias mais severas do que em países como a Alemanha ou a Bulgária (Merler & Ajelli, 2010).

2.2. Mudanças comportamentais

A estimativa de parâmetros epidemiológicos pode ser grandemente afectada por comportamentos humanos (Poletti et al., 2011).

Atualmente, os meios de comunicação social são um factor muito importante na disseminação de uma epidemia uma vez que informações relativamente à presença de uma epidemia são transmitidas mais rapidamente que a doença em si. Este género de informações vai modificar o comportamento das populações no sentido de evitarem a infecção (Lagorio et al., 2011) (Poletti et al., 2011).

As mudanças comportamentais de uma população, como resposta protectora a uma epidemia, podem afectar a epidemia tanto qualitativamente (alterando a dinâmica da epidemia) como quantitativamente (diminuindo a disseminação da epidemia ou alterando o tamanho da epidemia) (Poletti et al., 2011) (S. Merler & Ajelli, 2010).

Se estas mudanças no padrão de comportamento humano não forem tidas em conta dois resultados podem ocorrer: 1) Estimativas da taxa de crescimento baseadas em observações durante as fases iniciais da epidemia podem levar a uma subestimativa da possível taxa de transmissão da doença e, por isso, subestimar do impacto da epidemia; 2) Previsões baseadas nas estimativas disponíveis levariam a uma sob estimativa da taxa de crescimento da epidemia durante as fases iniciais, resultando numa previsão de propagação mais rápida do que a atual (Poletti et al., 2011).

É de salientar que um modelo que tenha em conta mudanças comportamentais espontâneas será útil para fornecer informações essenciais para o planeamento de estratégias de controlo de uma epidemia (vacinação); políticas de saúde pública e estimar o peso dos centros de saúde ao longo do tempo (Poletti et al., 2011).

Actualmente está disponível uma grande quantidade de informação acerca da mobilidade humana e é necessário, por isso, o desenvolvimento de novos modelos que abordem as características da mobilidade humana de forma a perceber, descrever e prever a dinâmica das populações perante um fenómeno contagioso (Balcan et al., 2009) (Lagorio et al., 2011) (V. Belik et al., 2011).

2.3. Modelos epidemiológicos

Estes modelos têm sido utilizados não só para descrever a disseminação de doenças infecciosas como também a propagação de informação e de rumores em situações sociais (Kitsak et al., 2010).

2.3.1. SIR (Susceptível-Infetado-Recuperado)

É um modelo epidemiológico que melhor descreve doenças infecciosas como a gripe. Inicialmente os indivíduos encontram-se num estado susceptível e um deles no estado infeccioso, permitindo assim a disseminação da doença ao longo do tempo (Kitsak et al., 2010) (Lagorio et al., 2011) (Poletti et al., 2011). A infecção ocorre com uma determinada probabilidade e os indivíduos, depois de infectados, recuperam, adquirindo imunidade e não podendo ser infectados novamente (Brockmann et al., 2009) (Guy Katriel & Stone, 2012) (Kitsak et al., 2010) (Poletti et al., 2011) (V. Belik et al., 2011).

Neste modelo, 1) todos os indivíduos de uma determinada classe são idênticos em comportamento; 2) independentes uns dos outros; 3) reacções entre um determinado par de indivíduos ocorre na mesma probabilidade que uma reacção num outro par (Brockmann et al., 2009).

Os indivíduos que são infectados, segundo este modelo, são capazes de reduzir o risco de infecção, reduzindo a força da infecção a que estão expostos, o que só se consegue atingir se se reduzir o número ou o tipo de contactos físicos ou adoptando medidas profilácticas para diminuir a transmissão do vírus. Isto significa que, no modelo, os indivíduos conseguem mudar o seu comportamento espontaneamente com base na relação custo/benefício (Poletti et al., 2011).

É de salientar que o estado estacionário, em que todos os indivíduos estão recuperados ou susceptíveis, é atingido rapidamente (Lagorio et al., 2011).

2.3.2. SIS (Susceptível-Infetado-Susceptível)

É um dos mais conhecidos modelos epidemiológicos e o mais simples. É um modelo auto-catalítico para a descrição de processos de disseminação que não conferem imunidade em indivíduos recuperados. Descreve a evolução de uma doença infecciosa através de uma população de N indivíduos, que podem estar infectados e que podem depois voltar a um estado susceptível com uma determinada probabilidade e serem infectados novamente (Aguiar, Martins, Pinto, & Stollenwerk, 2011) (Kitsak et al., 2010) (Stollenwerk & Boto, 2009).

3. Vigilância epidemiológica

3.1. Vigilância epidemiológica tradicional

As doenças infecciosas são, ainda hoje, um sério problema médico em todo o mundo. Durante séculos, as populações demonstraram dificuldade em lidar com o aparecimento de novas epidemias. Atualmente, a capacidade para controlar surtos epidémicos é facilitada pelos avanços da ciência: tratamento para um elevado número de organismos patogénicos e redução das consequências de uma epidemia para a saúde dos indivíduos infectados são os exemplos mais importantes (Epiwork, 2009).

Globalmente, tanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) como outras organizações foram responsáveis pelo desenvolvimento de infraestruturas para o controlo da gripe e vigilância epidemiológica durante a ocorrência de novos surtos permitindo a identificação e a análise da evolução e da extensão da doença. Deste modo, é possível alertar os serviços de saúde quer nacionais quer internacionais para o desenvolvimento de medidas de controlo da doença (Epiwork, 2009).

A vigilância epidemiológica clínica da gripe é realizada através da rede “Médicos-Sentinela”. Esta rede é um sistema de informação em saúde constituído por cerca de 115 médicos de família, cuja atividade profissional é desempenhada em centros de saúde ou Unidades de Saúde Familiar (USF), distribuídos pelo território do continente e ilhas (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2013).

A participação dos médicos é voluntária e consiste na notificação semanal de novos casos da gripe que ocorreram nos utentes inscritos nessas unidades (componente clínica da vigilância) para o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). Simultaneamente são enviados para o laboratório exsudados nasofaríngeos de doentes suspeitos, para identificação do vírus (componente laboratorial). As estirpes isoladas são caracterizadas genética e antigenicamente, permitindo, deste modo, não só monitorizar a ocorrência de mutações como avaliar a semelhança com outras estirpes (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2013).

A população em estudo é constituída por todos os utentes inscritos nas listas dos médicos de família que reportaram, pelo menos, um caso de doença ou que informaram não ter casos a reportar (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2013).

Os sistemas tradicionais de monitorização da gripe dependem da rede de “Médicos Sentinela” que diagnosticam e reportam casos de gripe. Estes sistemas têm sido o pilar da vigilância epidemiológica da gripe desde há muitos anos (Tilston, Eames, Paolotti, Ealden, & Edmunds, 2010).

3.2. EISN (European Influenza Surveillance Network)

O EISN consiste num sistema de vigilância epidemiológico e virológico da gripe nomeado pelas entidades competentes pela vigilância em cada estado-membro. Os dados são recolhidos através do *European Surveillance System* (TESSy), um sistema flexível de recolha, validação, análise e disseminação de dados. Os seus principais objectivos são a análise de dados e a produção de resultados para ações de saúde pública (“European Influenza Surveillance Network (EISN),” 2013).

Desde 2008 que a responsabilidade das atividades do antigo *European Influenza Surveillance Scheme* (EISS) – coordenado pela Holanda e fundado em 1996 – foi transferida para o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (“European Influenza Surveillance Network (EISN),” 2013).

Analisando os dados semanalmente e por conseguinte emitindo relatórios semanais (*Weekly Influenza Surveillance Overview – WISO*) contendo informação quer clínica quer virológica, o ECDC tem como objectivos proporcionar às entidades competentes pela vigilância epidemiológica e aos responsáveis pela saúde pública as bases para analisar da melhor forma a atividade do vírus *Influenza* na Europa e assim proporcionar mais e melhor informação aos governos, profissionais de saúde e ao público (“European Influenza Surveillance Network (EISN),” 2013).

Os dados recolhidos para a vigilância epidemiológica da gripe neste sistema são: dados virológicos (dados acerca subtipos virais recolhidos através da rede de “Médicos Sentinela” e outras fontes, caracterização genética e antigénica dos vírus e susceptibilidade antiviral), indicadores qualitativos (intensidade e disseminação geográfica), conjunto de dados acerca da gripe (por faixas etárias reportados por “Médicos Sentinela” em instalações de cuidados de saúde primários) e dados reportados pelos hospitais em caso de hospitalizações de casos graves de gripe em conjunto com condições respiratórias agudas graves (“European Influenza Surveillance Network (EISN),” 2013).

As funções do ECDC têm como principais objectivos contribuir para a redução do “peso” da gripe nas populações, para incluir e para trocar informação oportuna sobre a actividade da doença, colaborar com a determinação anual do conteúdo da vacina da gripe, fornecer informação relevante aos profissionais de saúde e população e contribuir para a preparação das populações no caso da ocorrência de uma epidemia na Europa (“European Influenza Surveillance Network (EISN),” 2013).

3.3. Limitações

Uma das mais importantes limitações é a grande lacuna entre teorias epidemiológicas clássicas e a compreensão das múltiplas facetas na descrição real de uma epidemia. Os modelos epidemiológicos, normalmente não têm em conta a complexidade do sistema população/infecção/ambiente e os aspectos da dinâmica dos contactos sociais e da mobilidade dos indivíduos assim como outras características tais como os efeitos sazonais e outros factores ambientais externos, geralmente não incluídos na formulação de modelos epidemiológicos (Epiwork, 2009).

A falta de entendimento e a caracterização de uma estrutura complexa de modelos de metapopulação é outra das limitações da vigilância epidemiológica. Novos modelos de evolução epidemiológica em larga escala estão dependentes da capacidade de quantificação das características da dinâmica da mobilidade humana e de modelos espaciais (Epiwork, 2009).

A dificuldade em assimilar e integrar os conjuntos de dados necessários para suportar o modelo e para extrair conhecimento de diferentes bases de dados é outra das limitações. Actualmente, os dados são recolhidos de acordo com diferentes normas e normalmente por questionários realizados por diversas entidades (*Census*, institutos na área da saúde e centros de controlo de doenças) (Epiwork, 2009).

Outro factor limitante é a incapacidade de fornecer informação em tempo real e em relação aos padrões de transmissão da doença e à falta de uniformização relativamente a definições clínicas que variam consideravelmente de país para país. Além disso, dados referentes a consultas médicas podem variar consoante o sistema de saúde. Em muitos países europeus, os relatórios da rede de “Médicos Sentinela” não asseguram uma amostragem correta uma vez que a distribuição dos médicos não representa a distribuição de uma determinada população. Os actuais sistemas de vigilância carecem da flexibilidade em lidar com novos subtipos virais que podem resultar na presença de

sintomas atípicos. Estes sistemas são muito vulneráveis nos casos de epidemias com alta prevalência devido à capacidade limitada dos hospitais e centros de saúde (Epiwork, 2009).

Dados podem também representar um obstáculo ao processo, não apenas porque existem em diferentes formatos e classificações mas também porque a sua taxa de aquisição é limitada (Epiwork, 2009).

A vigilância epidemiológica da gripe é essencial para avaliar quantos casos de gripe ocorrem durante o Inverno. Diversas técnicas podem ser utilizadas para estimar o progresso da infecção: número de consultas realizadas na rede “Médicos Sentinela” ou o número de prescrições de antivirais. No entanto, estes sistemas requerem que os indivíduos infectados recorram aos serviços de saúde (Paolotti, Gioannini, Colizza, & Vespignani, 2010)

Os sistemas tradicionais possuem diversas desvantagens particularmente durante uma pandemia em que é necessário que os indivíduos doentes se dirijam ao médico. É de salientar que um grande número de casos é desconhecido uma vez que os doentes não obtêm os cuidados de saúde. Este número pode variar com a idade ou o sexo ou até mesmo no curso de uma epidemia particularmente se existirem mudanças a nível do interesse público ou factores que afastem os doentes dos consultórios médicos (Tilston et al., 2010).

Uma vez que, tal como foi referido no capítulo anterior, o aumento da população em áreas urbanas e a mobilidade humana são factores que aceleram a disseminação das doenças infecciosas é necessário arranjar formas de prever futuros surtos e avaliar os riscos associados. A capacidade de prever a disseminação de uma doença a nível local ou até mesmo global é essencial para a identificação e desenvolvimento de estratégias de controlo (Epiwork, 2009).

4. Novos sistemas de vigilância epidemiológica

Actualmente, a grande quantidade de dados quantitativos, demográficos e comportamentais disponíveis, que podem ser utilizados em modelos estatísticos e matemáticos e o facto de, cada vez mais, se exigir uma grande capacidade de previsão de futuros surtos e a avaliação subsequente dos riscos associados faz com que seja necessário o desenvolvimento de tecnologias que permitam a melhoria dos sistemas tradicionais de vigilância epidemiológica e por conseguinte a melhoria da identificação e desenvolvimento de estratégias de controlo (Brockmann et al., 2009) (Epiwork, 2009) (Kretzchmar, Gomes, Coutinho, & Koopman, 2010) (Lopes et al., 2009) (Tilston et al., 2010) (Vespignani, 2013).

Pela primeira vez, os processos epidémicos podem ser estudados de forma a compreender a complexidade inerente aos aspectos biológicos, sociais e comportamentais dos problemas de saúde, o que implica o desenvolvimento de novos modelos e de ferramentas matemáticas com capacidade de previsão em sistemas de larga escala (Vespignani, 2013).

Um modelo epidemiológico em larga escala depende de sofisticadas ferramentas computacionais para integrar tanto os dados obtidos no presente como os dados relativos a padrões epidémicos anteriores, em modelos realísticos. A aquisição e a partilha de dados em tempo real é um requisito essencial (Lopes et al., 2009) (Vespignani, 2013).

O desenvolvimento de um modelo que possa ser disponibilizado e utilizado por qualquer investigador é necessário para que este seja uma ferramenta útil quer para instituições de cuidados de saúde como para a criação de políticas de saúde pública (Vespignani, 2013).

O uso de tecnologias de informação e comunicação (TIC) tais como a Internet para recolher informação sobre epidemias tem sido alvo de investigações nos últimos anos e foi já implementada uma abordagem em que se recrutam membros da população (participantes) para registar, utilizando um questionário na Internet, sintomas específicos ao longo do tempo. Isto faz com que seja possível desenvolver padrões de doença e de cuidados de saúde para esses participantes (Bexelius et al., 2010) (Lopes et al., 2009) (Tilston et al., 2010) (Vespignani, 2013).

4.1. Modelos matemáticos

Na última década, os modelos matemáticos têm-se tornado ferramentas importantes na análise da disseminação e controlo das doenças infecciosas em populações heterogéneas e no auxílio da construção e compreensão de medidas de prevenção e contenção dessas doenças. Estes modelos são utilizados para avaliar o impacto das epidemias e pandemias de doenças infecciosas (Coelho, Codeço, & Gomes, 2011) (Kretzchmar et al., 2010). A capacidade de combinar os dados práticos com a teoria para prever observações empíricas é única e dificilmente atingida por qualquer outro método (Coelho et al., 2011) (G. Katriel, Yaari, Huppert, Roll, & Stone, 2011) (Kretzchmar et al., 2010) (Poletti et al., 2011) (Vespignani, 2013).

Modelos matemáticos da dinâmica de transmissão das doenças são importantes uma vez que interpretam os dados epidemiológicos e por isso permitem integrar conhecimento de outros campos permitindo preencher as lacunas resultantes da falta de informação (Kretzchmar et al., 2010).

É de salientar que são necessários modelos distintos para cada situação e a aplicação de um modelo matemático para uma situação particular implica a certeza de que os parâmetros utilizados no modelo correspondem à realidade. Enquanto uns parâmetros podem ser determinados com base em estudos anteriores outros devem ser determinados pela adaptação de modelos de dados disponíveis (G. Katriel et al., 2011) (Kretzchmar et al., 2010).

4.2. Modelos computacionais

O aumento das capacidades computacionais e da integração de dados nos últimos anos permitiu o desenvolvimento de modelos epidémicos computacionais realísticos. Estes são muito complexos e sofisticados integrando grande quantidades de dados que caracterizam a população e o contexto geográfico (Balcan et al., 2009) (Broeck et al., 2011). O desafio consiste em desenvolver modelos que sejam capazes de capturar a complexidade do mundo real a vários níveis. Geralmente, as metodologias aceites são representadas por modelos baseados no agente muito detalhados e modelos espaciais de metapopulação em larga escala (figura 5) (Balcan et al., 2009). Estas duas grandes classes de modelos computacionais têm diferentes objectivos e limitações. O primeiro

modelo é onde os agentes representam pessoas singulares e a infecção pode disseminar-se pelas populações por contactos sociais. Aqui, a heterogeneidade social, espacial e temporal é tida em conta. O segundo modelo considera o sistema dividido em regiões geográficas definindo uma rede de uma subpopulação onde contactos entre as mesmas se devem à mobilidade humana. A dinâmica de infecção ocorre em cada subpopulação e depende da etiologia da doença (Ajelli et al., 2010) (Balcan et al., 2009) (Balcan et al., 2010) (Brockmann et al., 2009) (Broeck et al., 2011).

Os modelos baseados no agente fornecem um cenário com dados bastante relevantes mas muito detalhados, facto esse que limita o uso destes uma vez que em muitas regiões se torna difícil a recolha desses dados. Por outro lado, os modelos de metapopulação podem ser utilizados fornecer uma descrição precisa dos diversos padrões de disseminação e cenários a nível mundial apesar de serem menos detalhados que os primeiros (Ajelli et al., 2010) (Balcan et al., 2010).

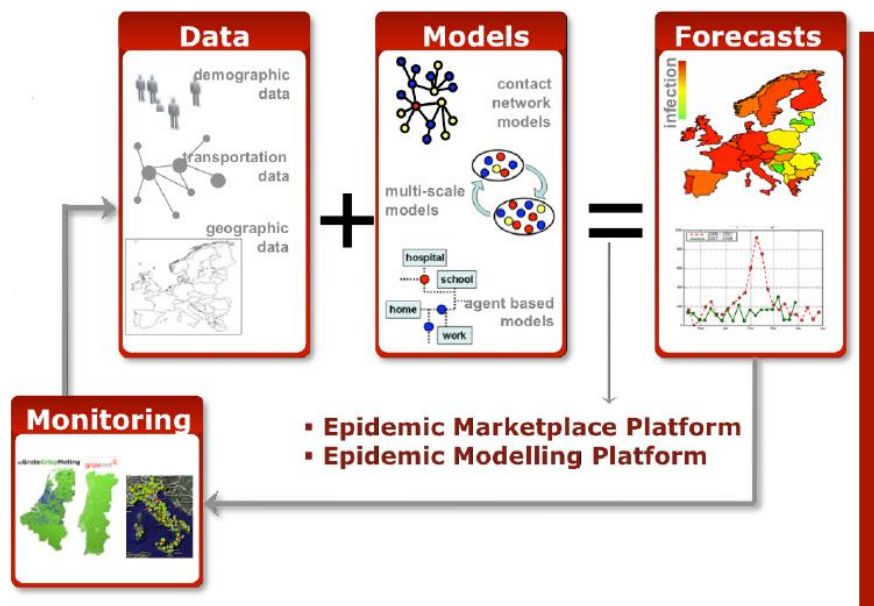


Figura 5 – Estrutura dos novos sistemas de vigilância utilizando modelos computacionais (adaptado de (Epiwork, 2009))

4.2.1. Global Epidemic and Mobility Model (GLEaM)

É uma plataforma computacional, em desenvolvimento desde 2005, que utiliza um modelo de metapopulação numa escala global para simular a disseminação em larga escala da gripe. (Ajelli et al., 2010) A estrutura básica desta plataforma compreende três estratos distintos: população, mobilidade e epidemia (Broeck et al., 2011). O estrato da população baseia-se na base de dados proveniente do projecto *Socio-Economic Data and Applications Center* (SEDAC), o estrato da mobilidade integra dados mundiais dos *Census* e dos padrões de mobilidade humana numa escala global. Utiliza dados obtidos da *International Air Transport Association* (IATA) e do *Official Airline Guide* (OAG). O estrato da epidemia define as dinâmicas da população e da doença (figura 6) (Ajelli et al., 2010) (Balcan et al., 2009) (Balcan et al., 2010) (Broeck et al., 2011).

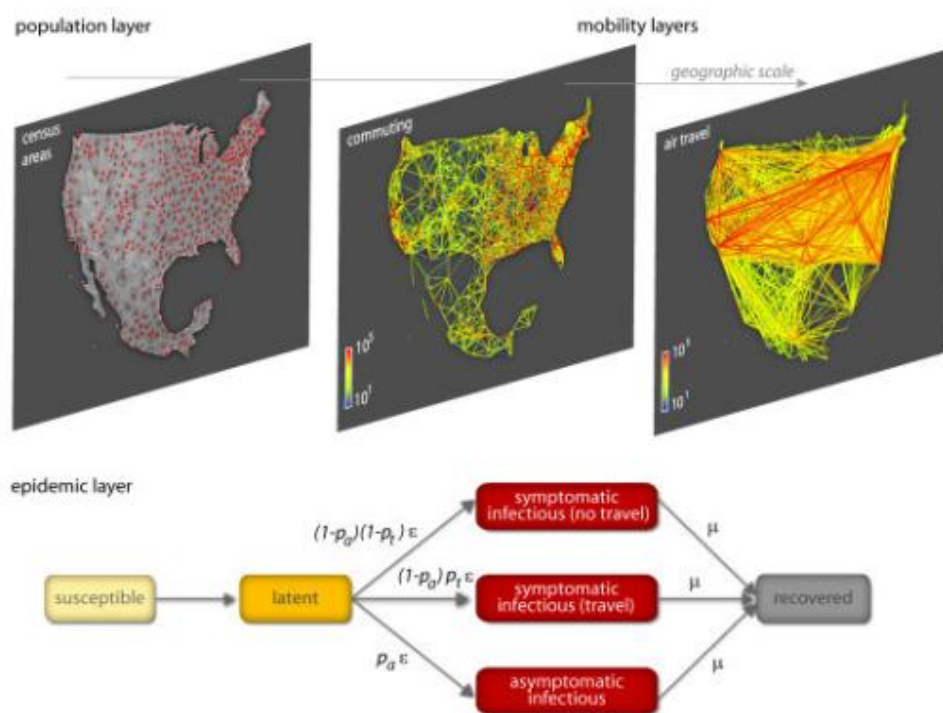


Figura 6 – Descrição dos diferentes estratos (população, mobilidade e epidemia) do GLEaM (adaptado de (Epiwork, 2009))

Este modelo computacional troca o realismo dos modelos baseados no agente pela implementação de um algoritmo e pela pequena quantidade de dados que é necessária para que a simulação funcione o que permite uma análise detalhada dos padrões da

epidemia numa escala global (Ajelli et al., 2010) (Balcan et al., 2010). Esta característica é relevante no sentido em que permite avaliar o padrão temporal da emergência de doenças infecciosas. Permite também o uso de métodos estatísticos para adaptação de parâmetros epidemiológicos com o objectivo de entender o padrão observado e simular a possível disseminação no futuro (Ajelli et al., 2010) (Balcan et al., 2010).

É de salientar que a taxa de incidência reportada neste tipo de sistemas de vigilância é coerente entre países e bastante mais alta do que os sistemas tradicionais (rede de “Médicos-Sentinela”) (Tilston et al., 2010).

No futuro, é possível que a utilização deste tipo de sistemas venha a aumentar tanto para a gripe sazonal como para pandemias, uma vez que é um método de recolha de dados de baixo custo e permite o acesso a indivíduos com gripe que não procuram cuidados de saúde. Além disso, permite a recolha de dados de incidência em tempo real o que faz com que seja possível estimar, de forma relativamente rápida, a eficácia da vacina da gripe frente ao novo subtipo viral (Eames et al., 2012). No entanto estes sistemas são, relativamente, uma novidade e necessitam, por isso, de uma correcta avaliação. Tilston *et al.* sugerem que uma forma de validação deste sistema seria testar, virologicamente, os participantes que reportassem sintomas de gripe no questionário, enviando para isso, aos participantes, testes que os mesmos pudessem realizar em sua casa (Eames et al., 2012) (Tilston et al., 2010).

É importante referir, também, que, uma vez que a Internet não está disponível em toda a população (principalmente a idosos), tecnologias complementares podem ser utilizadas para aumentar as taxas de resposta. O Interactive Voice Response (IVR) é um serviço disponível na Suécia, tanto para telefones fixos como móveis e que pode ser utilizado para pequenas entrevistas telefónicas (Bexelius et al., 2010).

5. Projectos

5.1. Influenzanet

É um sistema de monitorização da actividade da gripe na Internet. Os primeiros países da Europa a implementar este sistema foram a Holanda e a Bélgica, em 2003 (www.degrotegriepmeting.nl) tendo sido inicialmente denominado por GIS (*Great Influenza Survey*). Seguidamente foi a vez de Portugal, em 2005 (www.gripenet.pt), Itália, em 2008, (www.influweb.it), Reino Unido, em 2009, (<https://flusurvey.org.uk/en/>), Suécia em 2011, (www.influensakoll.se), França, em 2012, (www.grippenet.fr/fr/) e Espanha, em 2012, (<http://www.gripenet.es/es/>) (Friesema et al., 2009) (Paolotti et al., 2010) (Eames et al., 2012) (“Flusurvey,” 2013) (“Gripenet Portugal,” 2012) (“Gripenet Espanha,” 2013) (“Grippenet,” 2013) (“Influensakoll,” 2013) (“Influenzanet,” 2013) (Vandendijck, Faes, & Hens, 2013).

Contrariamente aos sistemas epidemiológicos tradicionais, o projecto Influenzanet obtém os dados diretamente da população (“Influenzanet,” 2013) (S. P. van Noort et al., 2007)

Qualquer residente do país onde este método está implementado, pode participar (“Influenzanet,” 2013). Aquando do registo no website, é pedido ao participante que preencha um pequeno questionário contendo questões (médicas, geográficas e comportamentais) sobre o próprio tais como: idade, sexo, uso de transportes públicos, contactos com determinados grupos de doentes, etc... Nas semanas seguintes, é pedido aos participantes, via e-mail, que preencham outro questionário reportando, assim, quaisquer sintomas ou a ausência dos mesmos, na semana anterior. É de salientar que os participantes podem preencher questionários referentes a outras pessoas, como por exemplo pertencentes ao mesmo agregado familiar (Brooks-Pollock, Tilston, Edmunds, & Eames, 2011) (Eames et al., 2012) (“Flusurvey,” 2013) (Friesema et al., 2009) (“Gripenet Portugal,” 2012) (S. P. van Noort et al., 2007).

Os dados obtidos são depois analisados e a informação fica depois disponível nos websites relativos a cada país sob a forma de curvas de incidência (disponíveis diariamente), projeção geo-referenciada em mapas e bases de dados para fins de investigação, entre outras (“Gripenet Portugal,” 2012) (S. P. van Noort et al., 2007).

O facto de os dados serem obtidos da população faz com que este sistema de monitorização seja mais rápido e flexível (tem potencial para detectar, mais

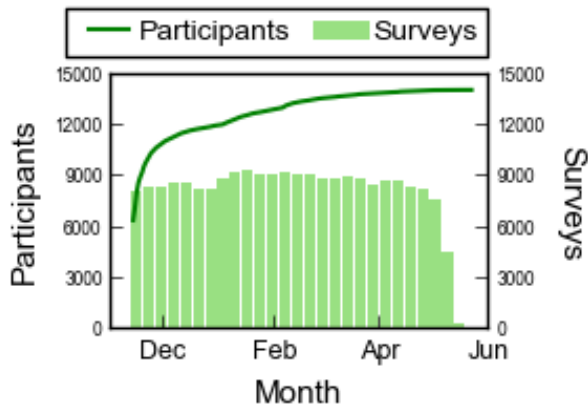
rapidamente, a incidência semanal de gripe) e cuja uniformização dos dados permite a comparação directa das taxas de disseminação de gripe entre diferentes países. A possibilidade de observação de flutuações diárias em tempo real permite a detecção eficaz de “sinais de perigo” relativamente a esta doença infecciosa (“Influenzanet,” 2013) (S. P. van Noort et al., 2007).

Apesar de possuir muitas vantagens relativamente aos sistemas tradicionais, é de salientar que este projecto tem algumas limitações sendo o facto de este depender da contínua participação dos voluntários e a auto-selecção dos participantes, os mais importantes. (S. P. van Noort et al., 2007).

Friesema et al avaliaram 5 anos (2003-2008) do projecto GIS na Holanda e compararam os resultados com os obtidos pela rede de Médicos Sentinela no mesmo país. Concluíram que o sistema GIS podia detectar mudanças na incidência cerca de uma semana mais cedo que os médicos. O facto da população não se dirigir ao médico no primeiro dia que aparecem os sintomas, mas reportar os mesmos no sistema pode ser uma explicação para este facto. No caso de monitorização em tempo real isto implica que os participantes terão que reportar sintomas em 1 semana. No caso de pandemias, não se sabe ainda se esta limitação poderá afectar a participação dos voluntários (Friesema et al., 2009)

Na época 2012/2013, segundo dados do website Influenzanet, dos oito países que fazem parte do projeto, a Holanda foi o país que registou maior número de participantes (cerca de 15000) como se pode observar na figura 7. A França e o Reino Unido registaram aproximadamente 6000 participantes (Figuras 8 e 9) e a Bélgica cerca de 4000 (Figura 10). Os países que registaram menor número de participantes foram Portugal e Suécia (1600 participantes) e Espanha com aproximadamente 600 participantes, (Figuras 11, 12 e 13) (“Influenzanet - Resultados,” 2013).

The Netherlands (2012 - 2013) Participants

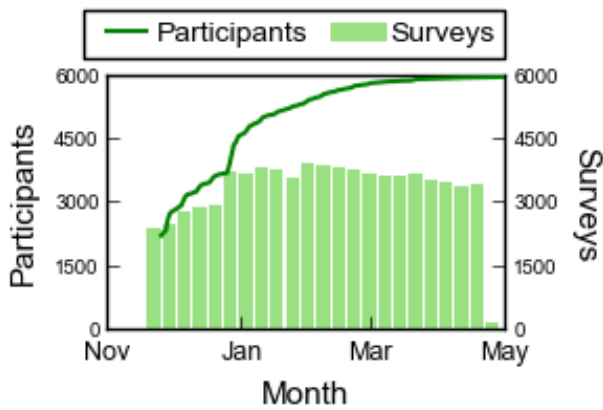


<http://www.influenzanet.eu>

16 Jun 2013

Figura 7 – Número de participantes no projecto holandês na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

France (2012 - 2013) Participants

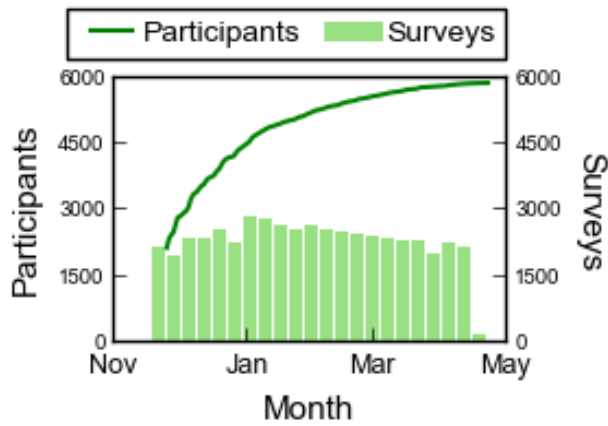


<http://www.influenzanet.eu>

05 Jun 2013

Figura 8 – Número de participantes no projecto Grippenet na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

United Kingdom (2012 - 2013) Participants

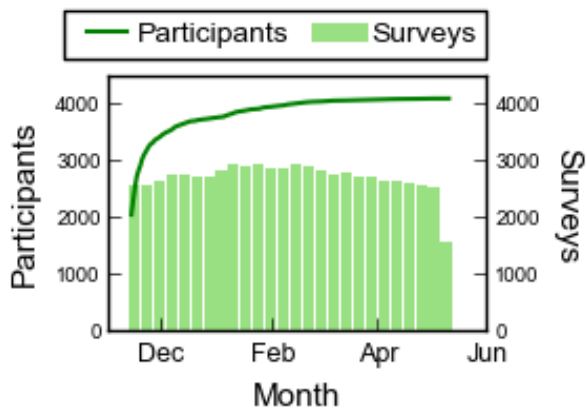


<http://www.influenzanet.eu>

16 Jun 2013

Figura 9 – Número de participantes no proyecto Flusurvey na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

Belgium (2012 - 2013) Participants



<http://www.influenzanet.eu>

16 Jun 2013

Figura 10 – Número de participantes no proyecto belga na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

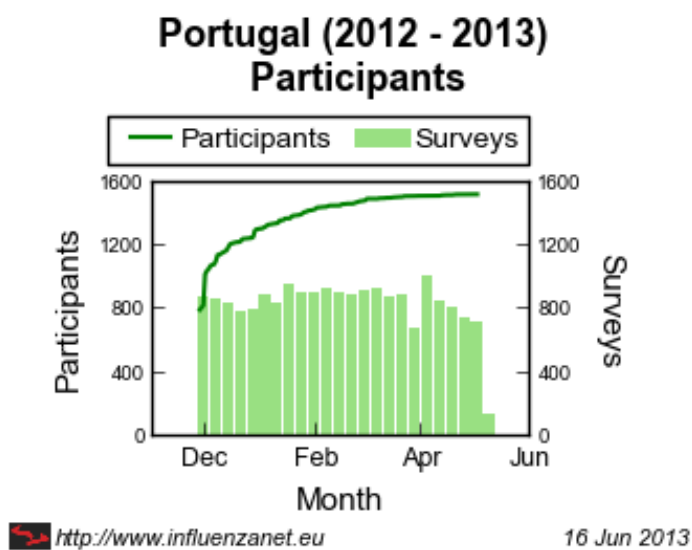


Figura 11 – Número de participantes no projecto Gripenet na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

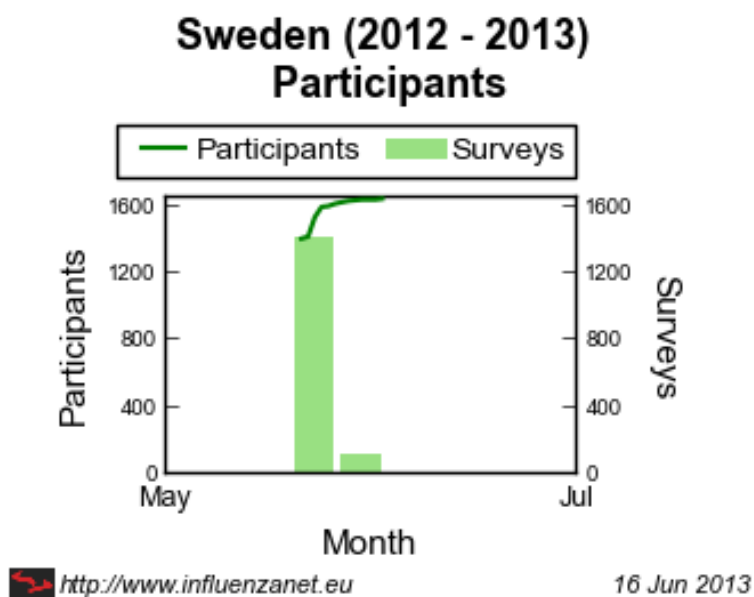


Figura 12 – Número de participantes no projecto sueco na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

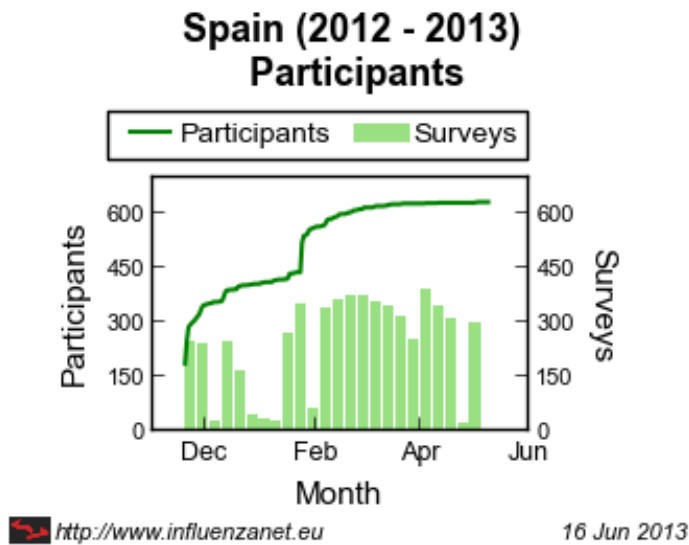


Figura 13 – Número de participantes no projecto espanhol na época 2012/2013 (adaptado de (“Influenzanet - Resultados,” 2013))

Estas diferenças significativas nos resultados obtidos podem ser devidas a diversos factores sendo os mais importantes o ano de implementação do projecto no país (a Holanda obteve o melhor resultado participativo em comparação a Espanha, sendo que foi um dos fundadores deste projecto) e a forma como a informação acerca do projeto é divulgada junto da população (Friesema et al., 2009) (“Gripenet Espanha,” 2013) (“Influenzanet - Resultados,” 2013).

É de salientar que a informação obtida por estes sistemas de monitorização online não concorre de forma alguma com a informação dos sistemas de vigilância tradicionais, uma vez que como se tratam de metodologias e de amostras diferentes (população e profissionais de saúde), se complementam (“Gripenet Portugal,” 2012).

O projeto Influenzanet, que envolve diferentes países, cada um responsável pelo seu sistema de monitorização, é parceiro do projecto Epiwork (“Gripenet Portugal,” 2012).

5.2. Epiwork

Em 2009, o projecto Epiwork, financiado pela União Europeia foi criado com o objectivo de desenvolver ferramentas apropriadas para a previsão epidemiológica e que serão utilizadas por epidemiologistas. Este projecto resultou de um esforço

interdisciplinar com a participação de um consórcio de epidemiologistas, especialistas em saúde pública, informáticos entre outros (Friesema et al., 2009) (Vespignani, 2013).

Investigadores juntamente com informáticos e cientistas físicos desenvolveram as ferramentas computacionais, de criação de modelos e de tecnologias de informação e comunicação (TIC) necessárias para o desenvolvimento de um sistema de previsão da disseminação da doença, entre elas: criação e desenvolvimento de métodos matemáticos e computacionais necessários para a previsão da disseminação da doença em sistemas complexos; o desenvolvimento a larga escala de modelos computacionais, utilizando dados, com um elevado nível de realismo e adequado à previsão de um possível cenário epidémico; desenvolvimento e implementação de esquemas de recolha de dados consoante as necessidades de cada modelo; construção de uma plataforma computacional para a investigação epidemiológica e partilha de dados resultando assim em sinergias entre os diversos países presentes neste projecto (Vespignani, 2013).

Desta forma, foi possível, pela primeira vez, imaginar um sistema de vigilância epidemiológica confiável, detalhado e que permitisse, de uma forma precisa, avaliar a disseminação de uma epidemia a nível global (Epiwork, 2009).

Este projecto tinha como principais objectivos perceber quais os aspectos que poderiam afectar a evolução de uma epidemia, fornecer uma ferramenta de fácil utilização para a simulação de um estudo de caso e validação de uma hipótese para o padrão de disseminação da doença, estudar a eficácia e os resultados de diferentes estratégias de intervenção, analisar o risco através de cenários-modelo, descobrir e prever a emergência de novas doenças infecciosas e ultrapassar algumas das limitações dos sistemas de vigilância epidemiológica tradicionais tais como a falta de compreensão relativamente às interações humanas e a sua mobilidade num sistema complexo, e a compreensão da heterogeneidade das populações, entre outras (Epiwork, 2009).

Tendo como exemplo o sucesso obtido na Holanda e em Portugal, com os sistemas de monitorização que utilizam a Internet, o projecto pretendia desenvolver um sistema de vigilância inovador em tempo real em diversos países europeus. Os dados pertencentes a cada país participante seriam recolhidos numa base de dados centralizada de fácil acesso, confiável e uma fonte extensa de dados epidemiológicos. O projecto consideraria não só a Internet como também o telemóvel para que um maior número de participantes estivesse envolvido na recolha de dados em tempo real (Epiwork, 2009).

Existem seis “pacotes de trabalho” (WP1 – WP6) no projecto com o objectivo de fornecer feedback entre o desenvolvimento das ferramentas de trabalho, recolha de

dados, análise e criação de modelos. WP1 foca-se em modelos de populações individuais e em redes de contactos. WP2 tem como objectivo a construção de modelos epidemiológicos de doença mais sofisticados tendo em conta também a mobilidade humana. Em conjunto, têm como finalidade explorar questões na área da construção de modelos epidemiológicos de doença em sistemas complexos e multi-escala. WP3 relaciona-se com a plataforma de informação do projecto e que corresponde ao *Epidemic Marketplace*, que irá ser referido no capítulo seguinte. WP4 corresponde à plataforma de modelos computacionais e em conjunto são responsáveis pela recolha e partilha de dados na plataforma computacional. Relaciona-se com os WP1 e WP2 uma vez que se efectuam trocas contínuas de dados e de algoritmos. WP5 diz respeito à monitorização das TIC e sistemas de relato e WP6 à análise comparativa e validação desses mesmos sistemas. O conjunto relaciona-se com a construção e desenvolvimento de ferramentas para sistemas de monitorização e de recolha de dados que garantem o fluxo dos mesmos provenientes dos WP3 e WP4 (Epiwork, 2009) (“Epiwork,” 2013) (Vespignani, 2013).

Existem dois outros “pacotes de trabalho”, sendo um deles o WP7 que se refere à gestão do projecto e o WP8 que trata das atividades de disseminação e exploração do projecto, não sendo estes do âmbito do consórcio do Epiwork. (Epiwork, 2009) (“Epiwork,” 2013) (Vespignani, 2013).

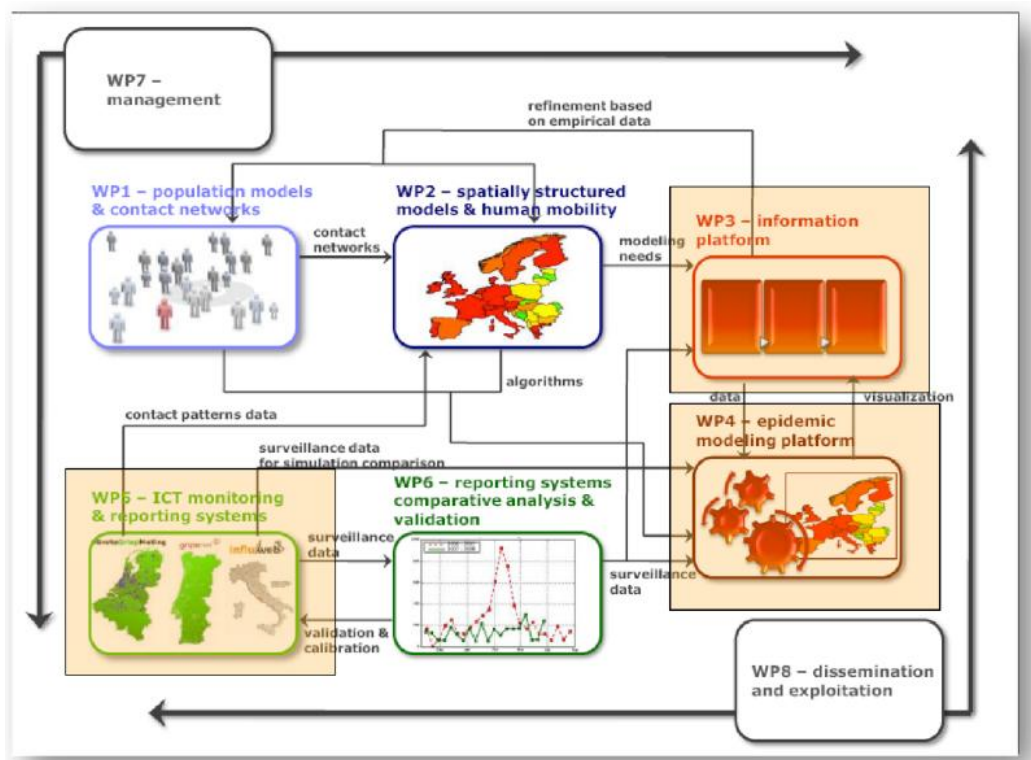


Figura 14 – Esquema representativo da relação entre os diversos pacotes de trabalho (WP1 – WP8) (adaptado de (Epiwork, 2009))

5.2.1. Epidemic Marketplace Platform

Esta plataforma de informação faz parte do projecto Epiwork e é uma biblioteca digital que facilita a navegação e o uso de bases de dados dos modelos epidemiológicos. É uma rede online que auxilia investigadores, profissionais de saúde e educadores em todo o mundo promovendo assim a criação de uma comunidade virtual para investigação epidemiológica; apoia a partilha e a gestão das bases de dados e de outros recursos; apoia a troca de recursos assim como as interacções entre os utilizadores fazendo com que gerem e/ou disponibilizem dados ao contrário da troca passiva de informação que geralmente acontece (Epiwork, 2009) (Silva, Silva, Lopes, & Couto, 2010).

Epidemic Marketplace apoia a criação de simulações computacionais de propagação de doença, em larga escala, dotadas de um elevado nível de realismo e com o objectivo de prever uma epidemia e oferece esquemas online de recolha de dados de

forma a integrar, em tempo real, a incidência da doença, independentemente de quaisquer autoridades de saúde (Silva et al., 2010).

Esta biblioteca digital é composta por quatro módulos: 1) Repositório onde se arquivam os conjuntos de dados epidemiológicos; 2) Mediador, conjunto de serviços web que dão acesso a dados internos e a fontes externas, baseados num catálogo que descreve as bases de dados epidemiológicas; 3) Colector, recolhe a informação, em tempo real acerca da incidência da doença, de fontes públicas de dados, como por exemplo, as redes sociais. Depois agrupa a informação por assunto e cria conjuntos de dados que depois serão arquivados no repositório; 4) Fóruns que permitem aos utilizadores organizarem discussões (Figura 15) (Silva et al., 2010).

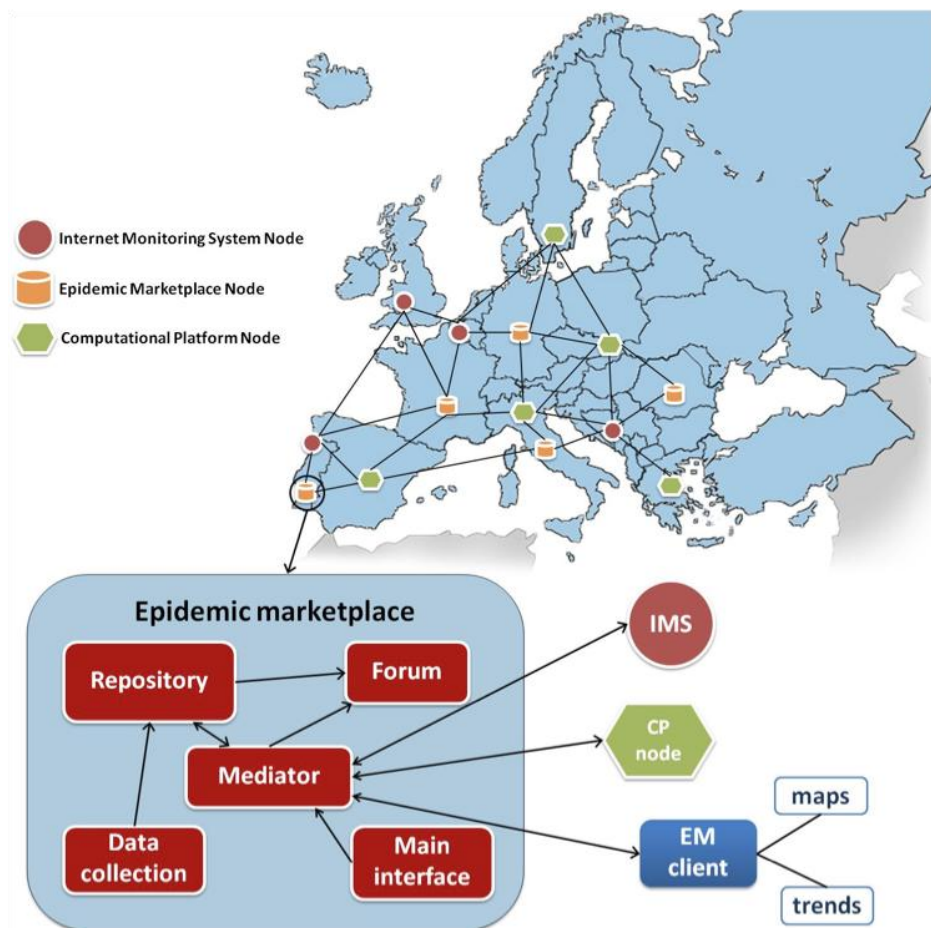


Figura 15 – Esquema de funcionamento: Epidemic Marketplace Platform (adaptado de (Silva et al., 2010))

Conclusão

A gripe é uma infecção respiratória contagiosa aguda, provocada pelo vírus Influenza. Constitui um problema de saúde pública devido ao facto de possuir um carácter epidémico descrito pela rápida disseminação e morbilidade das populações atingidas (George, 2006) (Gulbenkian, 2013) (Ministério da Saúde, 2005) (Roche, 2012).

Os surtos de gripe sazonal demonstram a importância crescente em entender a dinâmica das doenças infecciosas (V. Belik et al., 2011) (Vitaly Belik et al., 2011).

A vigilância epidemiológica clínica da gripe é realizada através da rede de “Médicos-Sentinela” sendo que os médicos todas as semanas, voluntariamente, reportam novos casos de gripe. Uma das mais importantes limitações é a grande lacuna entre as teorias epidemiológicas clássicas e compreensão das múltiplas facetas na descrição real de uma epidemia e a incapacidade de fornecer informação em tempo real e em relação aos padrões de transmissão de doença (Epiwork, 2009) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2013).

Ao longo dos últimos anos, as TIC têm tido um papel fundamental nos sistemas de vigilância epidemiológica da gripe e os sistemas de vigilância que utilizam a internet têm o potencial de capturar uma ampla gama de casos que os sistemas de vigilância tradicional, não conseguem, no entanto não substituem por completo os sistemas baseados nas redes de “Médicos-Sentinela”. São, antes de mais, um importante complemento, permitindo a recolha de informação adicional relevante (Bexelius et al., 2010) (Tilston et al., 2010).

Estes sistemas de vigilância que utilizam a Internet têm como base a vigilância em tempo real, uma vez que, semanalmente, os voluntários do projecto são convidados a preencher um questionário reportando, ou não, quaisquer sintomas relativamente à semana anterior. Os dados obtidos são depois analisados e os resultados obtidos ficam disponíveis nos websites do projecto de cada país sob a forma de curvas de incidência (“Gripenet Portugal,” 2012).

Por serem sistemas de monitorização em tempo real e o facto de os dados serem obtidos da população, permitem antecipar o aparecimento de um surto epidémico de gripe, avaliar a eficácia da vacina da gripe junto dos grupos de risco e compreender o impacto da doença, informação que pode ser utilizada para informar os prestadores de

Conclusão

cuidados de saúde e o público da utilidade da vacinação e desenvolver estratégias de controlo necessárias para a contenção desta doença infecciosa (Eames et al., 2012) (Epiwork, 2009) (“Influenzanet,” 2013).

6. Bibliografia

Aguiar, M., Martins, J., Pinto, A., & Stollenwerk, N. (2011). Research Article On the series expansion of the spatial SIS evolution operator. *Journal of Difference Equations and Applications*, 17(7), 1107–1118.

Ajelli, M., Gonçalves, B., Balcan, D., Colizza, V., Hu, H., Ramasco, J. J., ... Vespignani, A. (2010). Comparing large-scale computational approaches to epidemic modeling: Agent-based versus structured metapopulation models. *BMC Infectious Diseases*, 10(190), 1–13.

Bajardi, P., Poletto, C., Ramasco, J. J., Tizzoni, M., Colizza, V., & Vespignani, A. (2011). Human Mobility Networks, Travel Restrictions, and the Global Spread of 2009 H1N1 Pandemic. *PloS one*, 6(1), 1–8.

Balcan, D., Colizza, V., Gonçalves, B., Hu, H., Ramasco, J. J., & Vespignani, A. (2009). Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences Of the United States of American*, 106, 21484–21489.

Balcan, D., Gonçalves, B., Hu, H., Ramasco, J. J., Colizza, V., & Vespignani, A. (2010). Modeling the spatial spread of infectious diseases: The GLobal Epidemic and Mobility computational model. *Journal of Computational Science*, 1(3), 132–145.

Barnea, O., Yaari, R., Katriel, G., & Stone, L. (2011). Modelling Seasonal Influenza in Israel. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(2), 561–573.

Belik, V., Geisel, T., & Brockmann, D. (2011). Recurrent host mobility in spatial epidemics: beyond reaction-diffusion. *The European Physical Journal B*, 84, 579–587.

Belik, Vitaly, Geisel, T., & Brockmann, D. (2011). Natural Human Mobility Patterns and Spatial Spread of Infectious Diseases. *Physical Review X*, 1, 0110011–0110015.

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

Brockmann, D., David, V., & Gallardo, A. M. (2009). Human Mobility and Spatial Disease Dynamics. *Diffusion Fundamentals III*, 1–27.

Broeck, W. Van den, Gioannini, C., Gonçalves, B., Quaggiotto, M., Colizza, V., & Vespignani, A. (2011). The GLEaMviz computational tool, a publicly available software to explore realistic epidemic spreading scenarios at the global scale. *BMC Infectious Diseases*, 11(37), 1–36.

Coelho, F. C., Codeço, C. T., & Gomes, M. G. M. (2011). A Bayesian Framework for Parameter Estimation in Dynamical Models. *PloS one*, 6(5), 1–6.

Direcção Geral de Saúde. (2007). Vacinação contra a gripe sazonal em 2007/2008.

Dolin, R. (1998). Influenza. Em *Harrison Manual de Medicina* (14^a ed., pp. 1190–1195). McGraw-Hill.

Dushoff, J., & Levin, S. (1995). The effects of population heterogeneity on disease invasion. *Mathematical Biosciences*, 128, 25–40.

Eames, K. T. D., Brooks-Pollock, E., Paolotti, D., Perosa, M., Gioannini, C., & Edmunds, W. J. (2012). Rapid assessment of influenza vaccine effectiveness: analysis of an internet-based cohort. *Epidemiology & Infection*, 140(7), 1309–1315.

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

Epiwork. (2013). Acedido em 3 Setembro 2013, disponível em <http://www.epiwork.eu/resources/>

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. (n.d.). O uso dos coeficientes, índices e razões e os indicadores de morbilidade. Acedido em 15 Julho 2013, disponível em <http://www.ee.usp.br/graduacao/ens435/modulo4/modulo4j.htm>

European Influenza Surveillance Network (EISN). (2013). *European Centre for Disease Prevention and Control*. Acedido em 29 Agosto 2013, disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/index.aspx>

Fauci, A. S., & Longo, D. L. (1998). Os Retrovírus Humanos. Em *Harrison Manual de Medicina* (14^a ed., pp. 1184–1190). McGraw-Hill.

Flusurvey. (2013). Acedido em 6 Setembro 2013, disponível em <https://flusurvey.org.uk/en/>

Friesema, I. H. M., Koppeschaar, C. E., Donker, G. A., Dijkstra, F., Noort, S. P. van, Smallegang, R., ... Sande, M. A. B. van der. (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.

George, F. (2006). Introdução ao Estudo da Gripe. Ministério da Saúde - Direcção-Geral da Saúde.

Gherardi, D. F. M. (2007). Modelos de metapopulação. *Megadiversidade*, 3(1-2), 56–63.

Gripenet Espanha. (2013). Acedido em 7 Setembro 2013, disponível em <http://www.gripenet.es/>

Gripenet Portugal. (2012). Acedido em 4 Setembro 2013, disponível em <http://www.gripenet.pt/pt/projeto/>

Gripenet. (2013). Acedido em 1 Setembro 2013, disponível em <https://www.gripenet.fr/>

Gulbenkian, F. C. (2013). Gripenet: Sobre a gripe. Acedido em 5 Junho 2013, disponível em <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/>

Influenzakoll. (2013). Acedido em 7 Setembro 2013, disponível em <https://www.influenzakoll.se/>

Influenza Virus Net. (2013). Antigenic Shift. Acedido em 20 Julho 2013, disponível em <http://www.influenzavirusnet.com/antigenic-shift.html>

Influenzanet. (2013). Acedido em 3 Setembro 2013, disponível em <https://www.influenzanet.eu/>

Influenzanet - Resultados. (2013). Acedido em 10 Outubro 2013, disponível em <https://www.influenzanet.eu/en/results/>

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2013). *Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe* (pp. 1–8).

Katriel, G., Yaari, R., Huppert, A., Roll, U., & Stone, L. (2011). Modelling the initial phase of an epidemic using incidence and infection network data: 2009 H1N1 pandemic in Israel as a case study. *Journal of The Royal Society Interface*, 8(59), 856–867.

Katriel, Guy, & Stone, L. (2012). Attack rates of season epidemics. *Mathematical Biosciences*, 235(1), 56–65.

Kitsak, M., Gallos, L. K., Havlin, S., Liljeros, F., Muchnik, L., Stanley, H. E., & Makse, H. A. (2010). Identification of influential spreaders in complex networks. *Nature Physics*, 6, 888–893.

Kretzchmar, M., Gomes, M. G. M., Coutinho, R. A., & Koopman, J. S. (2010). Unlocking pathogen genotyping information for public health by mathematical modeling. *Trends in Microbiology*, 18(9), 406–412.

Lagorio, C., Dickison, M., Vasquez, F., Braunstein, L. A., Macri, P. A., Migueles, M. V., ... Stanley, H. E. (2011). Quarantine generated phase transition in epidemic spreading. *Physical Review E*, 83(2), 1–6.

Lopes, L. F., Zamite, J. M., Tavares, B. C., Couto, F. M., Silva, F., & Silva, M. J. (2009). Automated Social Network Epidemic Data Collector. Em *InForum - Simpósio de Informática* (pp. 1–10).

Merler, S., & Ajelli, M. (2010). Human mobility and population heterogeneity in the spread of an epidemic. Em *Internacional Conference on Computational Science* (pp. 2237–2244).

Merler, Stefano, & Ajelli, M. (2010). The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza. *Proceedings of The Royal Society B*, 277, 557–565.

Ministério da Saúde. (2005). *Guia de Vigilância Epidemiológica* (pp. 434–443). Brasília.

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. *Eurosurveillance*, 12(7-9), 229–233.

Noort, Sander P. van, Águas, R., Ballesteros, S., & Gomes, M. G. M. (2012). The role of weather on the relation between influenza and influenza-like illness. *Journal of Theoretical Biology*, 298, 131–137.

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

Poletti, P., Ajelli, M., & Merler, S. (2011). The Effect of Risk Perception on the 2009 H1N1 Pandemic Influenza Dynamics. *PloS one*, 6(2), 1–7.

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

Roche. (2012). Gripe.com.pt. Retrieved July 25, 2013, from <http://www.roche.pt/sites-tematicos/gripe/>

Sedova, E. S., Shcherbinin, D. N., Migunov, A. I., Smirnov, I. A., Logunov, D. I., Shmarov, M. M., ... Gintsburg, A. L. (2012). Recombinant Influenza Vaccines. *Acta Naturae*, 4(15), 17–27.

Silva, M. J., Silva, F. A. B. da, Lopes, L. F., & Couto, F. M. (2010). Building a Digital Library for Epidemic Modelling.

Stollenwerk, N., & Boto, J. P. (2009). Reaction-supperdiffusion systems in epidemiology, an application of fractional calculus. Em *Proceedings of the International Conference on Numerical Analysis and Applied Mathematics*.

Tay, E. L., Grant, K., Kirk, M., Mounts, A., & Kelly, H. (2013). Exploring a Proposed WHO Method to Determine Thresholds for Seasonal Influenza Surveillance. *PloS one*, 8(10), 1–10.

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, 1–9.

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), 1–8.

Vespignani, A. (2013). Epiwork - The project. Acedido em 5 Julho 2013, disponível em <http://www.epiwork.eu/the-project/>