



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**COMPARAÇÃO DE SISTEMAS PARTICIPATIVOS ONLINE COM
SISTEMAS CONVENCIONAIS NA MONITORIZAÇÃO DA
EPIDEMIA DO VÍRUS H1N1**

Trabalho submetido por
David João de Franco Vinha Ferro Baptista
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

**COMPARAÇÃO DE SISTEMAS PARTICIPATIVOS ONLINE COM
SISTEMAS CONVENCIONAIS NA MONITORIZAÇÃO DA
EPIDEMIA DO VÍRUS H1N1**

Trabalho submetido por
David João de Franco Vinha Ferro Baptista
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutor Luís Francisco Alexandrino Proença

Outubro de 2014

Dedicatória

Dedico este trabalho à Maria,
minha primeira sobrinha e mais recente membro da família,
que nasças e tenhas muita saúde pois amor nunca te irá faltar.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à minha mãe e ao meu pai, pois sem eles não me teria sido possível concluir este Mestrado. Mais do que o esforço por ambos feito para me garantirem uma educação superior, os exemplos de coragem, trabalho árduo e perseverança que sempre me inculcaram foram determinantes para alcançar esta etapa.

Agradeço também à minha namorada Ana Rita Marques por me “aturar” há 7 anos, a grande maioria deles neste longo percurso académico. Obrigado pelo apoio, confiança, amizade, carinho e amor que sempre me deu, pois sem eles também não me teria sido possível chegar aqui hoje.

À restante família, em especial aos meus quatro irmãos, Diogo, Sara, Rita e Tomás, porque o amor que sentimos uns pelos outros não se explica, sente-se. Obrigado por serem quem e como são.

A todos os colegas que se tornaram amigos para a vida, e me acompanharam nesta longa caminhada, o meu profundo e sincero agradecimento. Sem querer ser injusto com os demais, gostaria de agradecer especialmente e sem qualquer preferência, ao João Santana, ao João Roxo, ao João Pereira, ao Pedro Quintas, ao Manuel Cruz, ao João Laureano, ao Melvin Gracias, à Raquel Canhões e à Carolina Alves, todos vós de uma maneira ou de outra entraram na minha vida e marcaram o meu percurso nesta faculdade. Muito obrigado a todos.

Por último mas não menos importante, gostaria de agradecer ao meu orientador nesta dissertação, o Prof. Doutor Luís Proença, pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos na elaboração deste trabalho. Muito obrigado por tudo professor.

Resumo

O vírus *Influenza* é responsável por epidemias anuais de gripe, apresentando um elevado potencial pandémico, devido às constantes modificações verificadas na sua estrutura e à falta de imunidade por parte da população, face ao aparecimento de novos subtipos virais.

Para que seja possível monitorizar a evolução do vírus, são necessários sistemas de vigilância epidemiológica globais que possibilitem a tomada de acções preventivas e de controlo da propagação viral.

A principal forma de vigilância tradicional assenta nas chamadas redes “Médicos-Sentinela” e nas redes laboratoriais. Mais recentemente novos métodos têm surgido para complementar este tipo de sistemas, baseados em questionários e em pesquisas efectuadas por indivíduos na Internet surgiram então, os sistemas de monitorização *online* do vírus *Influenza*.

Em 2009, com a primeira pandemia do século XXI, devido ao subtipo H1N1 do vírus *Influenza*, os sistemas de vigilância epidemiológica foram testados como nunca antes tinham sido. Este trabalho pretende analisar e comparar o funcionamento dos mesmos, as suas principais vantagens e limitações num período extremamente importante do ponto de vista epidemiológico.

Palavras-chave: Vírus *Influenza* subtipo A (H1N1) de 2009; vigilância epidemiológica; vigilância tradicional; sistemas de monitorização *online*

Abstract

Every year the *Influenza* virus is responsible for various worldwide epidemics. Due to the appearance of new viral subtypes, its constant modifications and lack of immunity in the general population *Influenza* presents a high pandemic potential.

In order to monitor the evolution of the virus, there is a need for global epidemiological surveillance systems, that promote the possibility of preventive and control actions of viral propagation.

Traditional surveillance is based on “General-Practitioners” and laboratory networks, but recently, new methods have arisen to complement these systems. Based in questionnaires and web browsing behaviors, online monitoring is the most recent tool used to help control the *Influenza* virus.

With the first pandemic of the XXI century in 2009, due to the H1N1*Influenza* sub-type, the surveillance systems were tested like never before. This work intends to analyse and compare the functioning and main advantages and limitations of these systems on a very important epidemiological point of view.

Keywords: Pandemic A (H1N1) Influenza 2009; epidemiological surveillance; traditional surveillance; online monitoring systems

Índice Geral

1. Introdução.....	19
2. Vírus <i>Influenza</i>	22
3. Epidemias e Pandemias de <i>Influenza</i>	25
4. Vírus <i>Influenza</i> subtipo A (H1N1) de 2009	27
4.1. Enquadramento histórico.....	27
4.2. Características virológicas.....	30
4.3. Manifestações clínicas.....	30
4.4. Método de transmissão.....	31
4.5. Diagnóstico.....	32
4.6. Tratamento.....	33
5. Vigilância epidemiológica do vírus <i>Influenza</i>	36
5.1. <i>Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)</i>	38
5.2. <i>European Influenza Surveillance Network (EISN)</i>	39
5.3. Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG)	40
5.3.1. Rede “Médicos-Sentinela” em Portugal.....	41
5.4. Sistemas participativos de monitorização <i>online</i>	41
5.4.1. <i>Influenzanet</i>	42
5.4.2. <i>Google Flu Trends (GFT)</i>	43
6. Comparação de sistemas de vigilância durante a pandemia de 2009	44
7. Conclusão	53
8. Bibliografia.....	55

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura do vírus Influenza (adaptado de (Van-Tam & Sellwood, 2009)) ..	23
Figura 2: Distribuição mensal da actividade do vírus <i>Influenza</i> em 81 países de 1983-2011 (R. G. Webster <i>et al.</i> , 2013).....	25
Figura 3: Origem das pandemias de vírus Influenza (adaptado de (G Neumann <i>et al.</i> , 2009))	27
Figura 4: Origem dos segmentos genéticos do vírus Influenza H1N1 de 2009 (Garten <i>et al.</i> , 2009).....	30
Figura 5: Componentes dos Sistemas de Vigilância em caso pandémico (World Health Organization, 2009b).....	38
Figura 6: OMS Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) (“Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS),” s.d.).....	39
Figura 7: Representação esquemática do funcionamento de sistemas tipo <i>Influenza</i> net (Cantarelli <i>et al.</i> , 2014).....	43
Figura 8: Incidência global de gripe a 04/10/2014 (“Google Tendências da Gripe,” 2014).....	44
Figura 9: Comparação da incidência de ILI calculada pelo RCGP e os casos estimados pela HPA (Tilston <i>et al.</i> , 2010).....	46
Figura 10: Comparação da incidência de ILI obtida através dos questionários com os casos estimados pela HPA (Tilston <i>et al.</i> , 2010).....	46
Figura 11: Tendência das taxas de ILI em 2009 (adaptado de (de Lange <i>et al.</i> , 2013))	48
Figura 12: Correlação entre as taxas de ILI da rede sentinela com 4 sistemas de vigilância (de Lange <i>et al.</i> , 2013).....	48
Figura 13: Incidência semanal de ILI obtida através da rede sentinela e do sistema GFT entre 2003 e 2013 (Olson <i>et al.</i> , 2013)	49
Figura 14: Percentagem semanal de ILI prevista pelas pesquisas efectuadas no sítio sueco http://www.vardguiden.se e percentagem obtida através da rede sentinela sueca (Hulth & Rydevik, 2011).....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1: Segmentos genéticos do vírus Influenza A e suas funções por ordem decrescente de tamanho (adaptado de (Van-Tam & Sellwood, 2009)).....	24
Tabela 2: Fases pandémicas de Influenza, descrições e principais medidas a adoptar (adaptado de (Schnitzler & Schnitzler, 2009))	29
Tabela 3: Número e proporção de óbitos por gripe A (H1N1) 2009 segundo a existência de factores de risco e por factor de risco (adaptado de (George <i>et al.</i> , 2010))	31
Tabela 4: Controlo clínico de doentes infectados pelo vírus pandémico (H1N1) 2009, (adaptado de (World Health Organization, 2009a))	34
Tabela 5: Tipos de sistemas e dados recolhidos durante a pandemia A (H1N1) (adaptado de (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010))	40
Tabela 6: Estudos comparativos de sistemas de vigilância durante a pandemia de 2009	45

Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ARI – *Acute Respiratory Infection* (Infecção Respiratória Aguda)

ARN – Ácido Ribonucleico

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

DGS - Direcção-Geral da Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

GFT – Google Flu Trends

GISN - *Global Influenza Surveillance Network*

IHR – *International Health Regulations* (Regulamento Sanitário Internacional)

ILI – *Influenza-Like Illness*

SARI – *Severe Acute Respiratory Infection* (Infecção Respiratória Aguda Severa)

Este trabalho não foi escrito de acordo com o novo acordo ortográfico

1. Introdução

Em 1970, MacMahon e Pugh descreveram a Epidemiologia como sendo “o estudo da distribuição e factores de risco na frequência da doença no homem.” Embora esta definição contenha três dos principais indicadores da Epidemiologia, como a distribuição, os factores de risco e a frequência, é no entanto demasiado simplista (Ahrens & Pigeot, 2014). Nos dias de hoje, a definição de Epidemiologia é bem mais ampla e embora não exista consenso sobre a mesma, esta é vista como a ciência que estuda a ocorrência e a distribuição de eventos, estados e processos relacionados com a saúde em populações específicas. Esta é fundamental uma vez que, a aplicação destes conhecimentos levará a um maior controlo sobre problemas de saúde pública (Porta, 2014).

Segundo Porta (2014) para que seja possível prever e identificar os factores que originam a doença é necessária uma constante monitorização, observação, realização de experiências e previsões contínuas para um estudo epidemiológico correcto. O estudo da distribuição epidemiológica é também ele fundamental, uma vez que analisa factores como tempo, local e populações (classes ou subgrupos de pessoas afectadas, a nível regional ou à escala global).

Ahrens & Pigeot (2014) afirmam que o estudo epidemiológico deverá assentar em dois pressupostos basilares. O pressuposto de que a ocorrência de doenças em populações não é aleatório e o de que este poderá ser determinado através de factores causais e preventivos.

Para que seja possível medir estados de saúde na população em geral é em primeiro lugar importante definir o que é saúde. Na prática e embora o conceito de saúde possa ser visto como a ausência de doença nem sempre assim o é, porque a ausência de determinada doença não implica necessariamente um estado de saúde (Webb & Bain, 2010).

Webb & Bain (2010) descrevem que o diagnóstico de doença deverá ser baseado numa combinação de sintomas, indicações de doença reportadas pelo individuo em questão, sinais, indicadores objectivos de doença aparente para o médico, bem como testes adicionais. Para que os dados possam ser considerados, os critérios de diagnóstico

que levam à definição de presença ou ausência de doença terão de ser claros, não poderão ser ambíguos e deverão ser fáceis de utilizar num vasto leque de circunstâncias.

Todos os anos, milhões de pessoas no mundo inteiro são infectadas pelo vírus *Influenza*. Este vírus é responsável pelo desenvolvimento da doença conhecida como gripe. Quase sempre as epidemias virais de *Influenza* encontram-se associadas a um excesso de hospitalizações e mortes, provocando um elevado impacto em termos de saúde pública (Vandendijck, Faes, & Hens, 2013).

A vigilância epidemiológica do vírus é feita essencialmente com base no diagnóstico de ILI (*Influenza-Like Illness*), isto é, uma vez que os sintomas de gripe são bastante semelhantes a um vasto leque de doenças respiratórias e sendo impossível a confirmação de todos os casos gripais, o diagnóstico clínico baseia-se, regra geral e em tradução livre, numa doença semelhante ao *Influenza*, ou seja, uma doença semelhante à gripe (McIver & Brownstein, 2014). Ao longo dos últimos anos a vigilância epidemiológica do vírus tem revelado um grande número de avanços, principalmente devido ao nível da efectividade das vacinas produzidas, dos métodos de diagnóstico e consequente detecção virológica (Salathé *et al.*, 2012).

Tradicionalmente os dados obtidos para estudo epidemiológico da incidência do vírus *Influenza* pelas autoridades de saúde são provenientes de sistemas de vigilância, constituídos por uma componente clínica, assente essencialmente no diagnóstico médico e uma componente laboratorial onde são confirmados esses mesmos diagnósticos (Puig-Barberà, 2011).

Os sistemas de vigilância tradicionais têm um papel fundamental na monitorização do vírus, no entanto os mesmos apresentam diversas limitações, como a necessidade de deslocação dos doentes a uma consulta médica, o período de tempo necessário para a obtenção dos dados e a não uniformização das definições clínicas de ILI (Paolotti *et al.*, 2014).

Tendo em vista a superação destas limitações, com a constante evolução da comunicação moderna e aumento da utilização de dispositivos electrónicos com acesso à Internet, têm vindo a ser desenvolvidos novos métodos baseados nestes meios, que possibilitam a vigilância e monitorização de doenças infecciosas, como é o caso da

gripe, directamente na população em tempo real ou quase real, ao contrário da vigilância tradicional (Salathé *et al.*, 2012; Paolotti *et al.*, 2014).

Nesta dissertação irão ser revistas as principais características do vírus *Influenza*, com especial destaque para o subtipo pandémico H1N1 de 2009. Em seguida, irão ser descritos os principais sistemas de vigilância epidemiológica existentes e o seu funcionamento, quer os tradicionais quer os participativos *online*, sendo que por último irão ser analisados diversos estudos que compararam estes mesmos sistemas, com principal incidência no período pandémico de 2009, altura em que os sistemas foram de facto postos à prova.

2. Vírus *Influenza*

O vírus *Influenza* pertence à família *Orthomyxoviridae*. Este é constituído por ácido ribonucleico (ARN), sendo um vírus encapsulado, segmentado e de polaridade negativa. No invólucro capsular deste vírus encontra-se uma bicamada fosfolipídica com três proteínas transmembranares virais, a Hemaglutinina (HA), a Neuraminidase (NA) e um canal iónico (M2) no exterior da mesma, possuindo uma matriz proteica (M1) por debaixo da membrana. Até há data conhecem-se 16 Hemaglutininas (HA) e 9 Neuraminidasas (NA) diferentes. O vírus *Influenza* possui no seu genoma 8 segmentos que codificam 10 proteínas diferentes, das quais 8 são estruturais (ver figura 1 e tabela 1) (McHardy & Adams, 2009; Lagacé-Wiens, Rubinstein, & Gumel, 2010; R. G. Webster, Monto, Braciale, & Lamb, 2013).

Os vírus *Influenza* encontram-se subdivididos em três tipos A, B e C consoante as suas propriedades biológicas e imunológicas. Dos três tipos de vírus *Influenza* conhecidos, apenas os do tipo A e B provocam a chamada gripe, sendo o tipo C responsável pela constipação comum (Bouvier & Palese, 2008; R. G. Webster *et al.*, 2013).

A gripe caracteriza-se por ser uma doença aguda, de início súbito com manifestações clínicas principalmente ao nível do tracto respiratório, como tosse, febre geralmente alta ($>38^{\circ}\text{C}$), dor de cabeça, arrepios, mialgias e dores de garganta. Uma vez que estes sintomas são, regra geral, comuns à grande maioria das infecções respiratórias e na grande maioria das vezes não é necessária a deslocação a serviços de saúde para o seu tratamento, torna-se então difícil diagnosticar todos os casos de gripe (Van-Tam & Sellwood, 2009; Lagacé-Wiens *et al.*, 2010).

Para que o vírus se consiga replicar, necessita da ligação da Hemaglutinina ao ácido siálico das células respiratórias, possibilitando então a sua entrada na membrana celular. A Neuraminidase actua permitindo a libertação das partículas virais após a replicação. A replicação viral é constituída por diversas fases: fixação ou adsorção da Hemaglutinina aos receptores das membranas celulares, penetração por endocitose, descapsidação (remoção do invólucro) e libertação de ácido ribonucleico viral, replicação onde são sintetizadas as novas proteínas virais e extrusão que consiste na

saída do vírus da célula hospedeira (Bouvier & Palese, 2008; Van-Tam & Sellwood, 2009; Lagacé-Wiens *et al.*, 2010; R. G. Webster *et al.*, 2013).

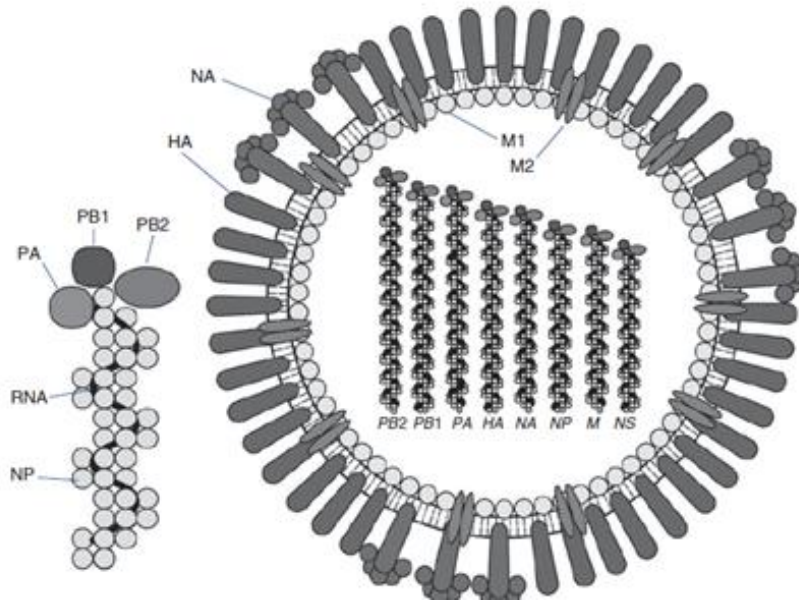


Figura 1: Estrutura do vírus Influenza (adaptado de (Van-Tam & Sellwood, 2009))

Embora os sintomas e manifestações clínicas sejam comuns, as complicações secundárias associadas ao vírus *Influenza* sazonal são diversas e incluem entre outras, pneumonia, bronquite, miocardite e pericardite. Estas complicações são maiores nos chamados grupos de risco, como é o caso das grávidas, crianças com idade inferior a 2 anos, idosos com idade superior a 75 anos bem como em indivíduos com patologias específicas como a asma, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doença coronária (George, 2006; R. G. Webster *et al.*, 2013).

A variação antigénica que ocorre ao nível das glicoproteínas Hemaglutinina e Neuraminidase é a principal causa de epidemias de gripe anuais. Esta variação antigénica pode ocorrer na forma de variações *minor*, chamadas de *drift* antigénico (substituições, deleções ou inserções) de material genético originando mutações no vírus ou através de variações *major*, chamadas de *shift* antigénico que ocorrem apenas no subtipo A. Estas consistem numa recombinação genética viral através de troca de material genético entre vírus oriundos de espécies/hospedeiros diferentes podendo originar pandemias (Bouvier & Palese, 2008; McHardy & Adams, 2009; Lagacé-Wiens *et al.*, 2010).

Tabela 1: Segmentos genéticos do vírus Influenza A e suas funções por ordem decrescente de tamanho (adaptado de (Van-Tam & Sellwood, 2009))

Segmento	Nome	Função
1	PB2	Complexo polimerase onde ocorre a replicação viral
2	PB1	
3	PA	
4	HA	Hemaglutinina: proteína membrana viral; inicia a infecção por ligação aos receptores celulares, existem 16 subtipos
5	NP	Núcleo-proteína que encapsula os segmentos de ARN.
6	NA	Neuraminidase: proteína membrana viral; responsável pela remoção de novos vírus da célula hospedeira, existem 9 subtipos
7	M1	Proteína da matriz, específica para os tipos A, B e C de <i>Influenza</i>
	M2	Canal iónico
8	NS1	Proteínas não estruturais de funções desconhecidas
	NS2 (NEP)	

Os vírus *Influenza* têm como principal reservatório na natureza as aves, encontrando-se ainda em seres humanos e suínos. Todos os subtipos do vírus *Influenza* já foram isolados em aves. No Homem apenas foram isoladas estirpes contendo as Hemaglutininas H1, H2 e H3 bem como as as Neuraminidases N1 e N2 (Nicholson, Wood, & Zambon, 2003). Os suínos, por sua vez, apresentam receptores tanto para os vírus humanos como para os aviários, funcionando muitas vezes como intermediários na transmissão do vírus entre humanos e aves e vice-versa (Public Health Agency of Canada, 2011).

A transmissão do vírus ocorre predominantemente de duas formas: contacto e partículas. A transmissão por contacto poderá ser directa – de indivíduo para indivíduo ou indirecta – através de superfícies ou objectos contaminados. A transmissão por partículas ocorre através, essencialmente, da tosse ou espirro de alguém infectado, alojando-se as partículas na mucosa bucal ou respiratória do indivíduo susceptível (Van-Tam & Sellwood, 2009; Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

Todos os anos, no mundo inteiro, verificam-se epidemias de *Influenza*, geralmente durante o Outono e Inverno, de Novembro a Março no Hemisfério Norte e de Abril a Setembro no Hemisfério Sul (ver figura 2). Estas são causadas devido às constantes modificações antigénicas verificadas no vírus de ano para ano. Estima-se que as epidemias sazonais de gripe afectem cerca de 15% da população mundial, podendo causar cerca de 500 mil óbitos anuais (Stephenson & Zambon, 2002; McHardy & Adams, 2009).

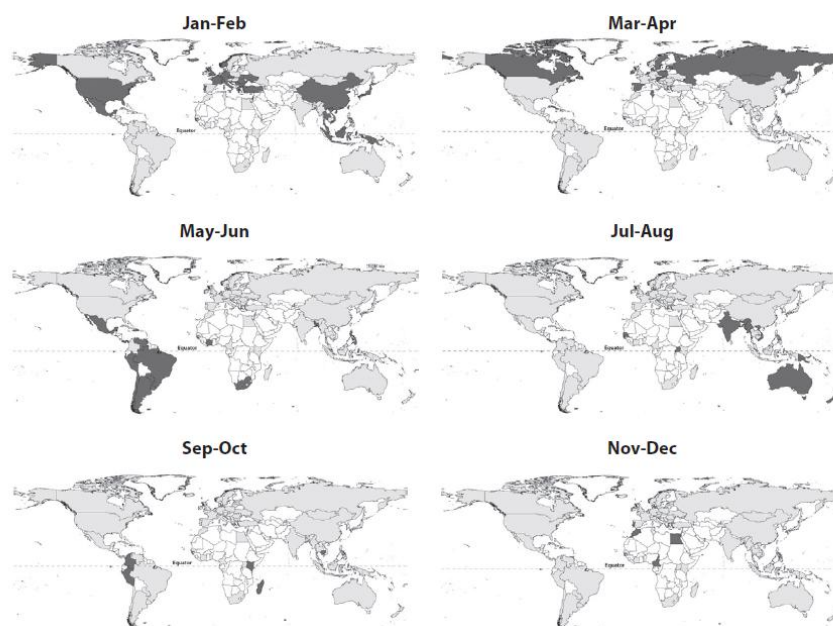


Figura 2: Distribuição mensal da actividade do vírus *Influenza* em 81 países de 1983-2011 (R. G. Webster *et al.*, 2013)

3. Epidemias e Pandemias de *Influenza*

A palavra epidemia tem origem no grego *epidēmos* (*epi* – sobre e *dēmos* - pessoas) e é considerada como a ocorrência de doença numa comunidade ou região que excede claramente a quantidade considerada normal. (Porta, 2014).

Segundo Porta (2014), para que uma doença seja considerada uma epidemia terá de ser tido em conta o agente infeccioso, o tamanho e características da população afectada e por último o tempo e local em questão. Quando uma epidemia se alastra numa área considerável provocando doença num elevado número de indivíduos, passa então a chamar-se de pandemia. Para que a doença possa ser considerada pandémica, o

agente infeccioso deverá ser capaz de infectar humanos causando doença nos mesmos e de fácil contágio.

O modo mais eficaz de prevenção de epidemias de *Influenza* é a vacinação da população. Há cerca de 60 anos que se encontram todos os anos disponíveis, vacinas que conferem uma protecção considerável contra a estirpe em circulação. Até à época de gripe 2013/2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendava que a vacina da gripe sazonal fosse actualizada de dois em dois anos e constituída por 3 tipos de vírus *Influenza*: 2 do tipo A e 1 do tipo B. A partir da época 2013/2014 a vacina passou a ser constituída por 4 tipos de vírus *Influenza*: 2 do tipo A e 2 do tipo B sendo então expectável, um aumento da protecção contra o vírus (“WHO | Influenza (Seasonal),” 2014; Brien, Kwong, & Buckeridge, 2012).

Ao longo do século XX ocorreram 3 pandemias de vírus *Influenza* (todas de diferentes subtipos virais – ver figura 3), em intervalos de tempo irregulares, fazendo com que a periodicidade ou o padrão de uma pandemia seja bastante difícil de prever.

Pandemia A (H1N1) ou “gripe espanhola: ocorreu no ano de 1918 e estima-se que tenha matado aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo inteiro. Pensa-se que tenha sido a primeira vez em que ocorreu transmissão do vírus de origem aviária para humanos (Cox & Subbarao, 2000). A primeira vaga da mesma apresentou uma elevada morbidade e baixa mortalidade, já a segunda e terceira vagas, apresentaram taxas de mortalidade na ordem dos 2.5%, números bastante superiores aos 0,1% dos surtos anuais de *Influenza* (Neumann, Noda, & Kawaoka, 2009). A grande maioria dos infectados morreu de pneumonia bacteriana, factor que poderia ser associado à falta de antibióticos à data. A segunda maior causa de morte foi a pneumonia viral. Até aos dias de hoje, a mortalidade atípica desta pandemia mantém-se inexplicável (Kilbourne, 2006; Schnitzler & Schnitzler, 2009).

Pandemia A (H2N2) ou “gripe asiática”: quando comparada com a “gripe espanhola”, esta pandemia foi bastante menos mortal pois não originou diversas vagas. Estima-se que tenha causado cerca de 4 milhões de mortos no mundo inteiro. Esta teve origem na China em Fevereiro de 1957, tendo-se rapidamente espalhado para Singapura, Hong Kong, Japão, Estados Unidos e Reino Unido (Kilbourne, 2006; Neumann *et al.*, 2009). Em Portugal, os primeiros casos verificaram-se em Agosto e

estima-se que tenha afectado cerca de 20% da população. Esta estirpe possuía na sua estrutura, genes maioritariamente de origem aviária (George, 2006).

Pandemia A (H3N2) ou “gripe de Hong Kong”: em Julho de 1968 ocorre nova mutação na estrutura do vírus, novamente de origem aviária levando à última pandemia do século 20. Estima-se que a mortalidade a nível mundial tenha sido na ordem de 1 milhão de indivíduos (Cox & Subbarao, 2000). O facto de 11 anos antes se ter dado outra pandemia com o gene N2 na estrutura viral, e consequente imunidade adquirida por parte da população, poderá explicar a quantidade bastante inferior de óbitos desta pandemia quando comparada com a “gripe espanhola” de 1918 (Kilbourne, 2006; Garten *et al.*, 2009).

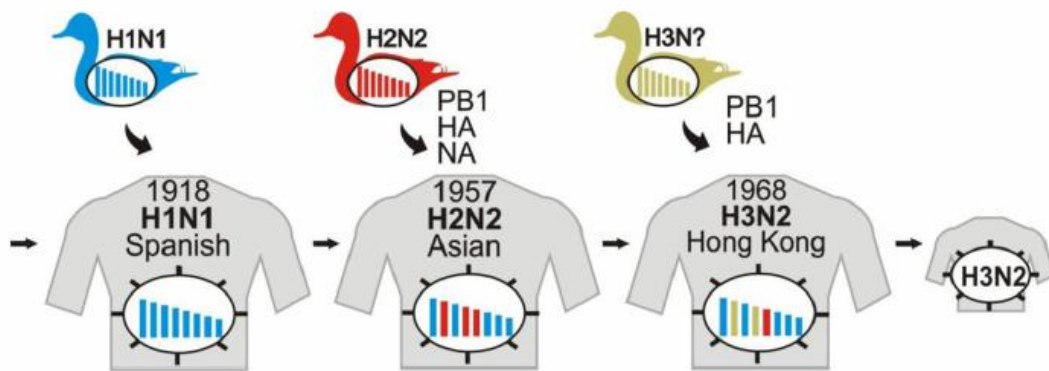


Figura 3: Origem das pandemias de vírus Influenza (adaptado de (G Neumann *et al.*, 2009))

4. Vírus *Influenza* subtipo A (H1N1) de 2009

4.1. Enquadramento histórico

Não é conhecida a exacta localização do primeiro caso do surto pandémico de *Influenza* A de origem suína subtipo H1N1 de 2009. Sabe-se no entanto que o primeiro caso terá tido origem no México entre o final de Fevereiro e o início de Março desse mesmo ano. Nos dias 28 e 30 de Março, duas crianças com 9 e 10 anos de idade são internadas devido a sintomas de *Influenza* na cidade norte-americana da Califórnia. No dia 1 de Abril o *Naval Health Research Center* (NHRC) verificou tratar-se de infecção por vírus *Influenza* não subtipável, tendo as amostras sido enviadas para a clinica Marshfield na cidade do Wisconsin (EUA) que no dia 10 de Abril confirmou tratar-se

de vírus *Influenza* do tipo A, sem no entanto conseguir confirmar a estirpe do mesmo. Apenas nos dias 14 e 17 de Abril, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) identificou o subtipo H1N1 de origem suína nas amostras recolhidas na Califórnia (Cohen, 2009; Cohen & Enserink, 2009; Córdova-Villalobos *et al.*, 2009; Zhang, Lopez-Gatell, Alpuche-Aranda, & Stoto, 2013).

A 21 de Abril de 2009 o CDC emite um alerta acerca da nova estirpe de vírus *Influenza* em circulação.

Em Portugal o primeiro caso diagnosticado ocorreu a 29 de Abril e o primeiro caso secundário data de 4 de Julho, sendo que no dia 14 do mesmo mês já existiam cerca de 100 casos, a 14 de Agosto cerca de 1000 casos e no dia 21 de Agosto 2000 casos (George *et al.*, 2010).

No final de Abril a pandemia já se encontrava instalada internacionalmente, levando a OMS a aumentar o nível de alerta pandémico da fase 3 para a fase 4 e em seguida, pouco tempo depois, para a fase 5 (ver tabela 2); esta é uma fase caracterizada pelo contágio humano-humano em pelo menos dois países, apresentando características e sinais de pandemia iminente (Dawood *et al.*, 2009; Neumann *et al.*, 2009; Schnitzler & Schnitzler, 2009).

Embora a grande maioria das infecções tenha apresentado um grau moderado, não tendo sido necessária hospitalização, a OMS a 11 de Junho elevou a grau de alerta pandémico para a fase 6 (infecção em pelo menos 2 países de 2 regiões distintas da mesma) e declarou o vírus *Influenza* do subtipo H1N1 como a primeira pandemia do século XXI. A pandemia atingiu o mundo inteiro em cerca de 6 semanas, quando geralmente situações semelhantes necessitam de, pelo menos, 6 meses para o fazerem (Schnitzler & Schnitzler, 2009; Qu *et al.*, 2011; de Lange *et al.*, 2013).

Tabela 2: Fases pandémicas de Influenza, descrições e principais medidas a adoptar (adaptado de (Schnitzler & Schnitzler, 2009))

Fase Pandémica	Descrição	Probabilidade de pandemia	Principais acções a tomar pelos países afectados
Fase 1	Não foram reportados vírus <i>Influenza</i> a circular entre animais que causem infecção em humanos	Incerta	
Fase 2	Um vírus <i>Influenza</i> circulante em animais domésticos ou selvagens causa infecção em humanos sendo por isso considerado como ameaça de potencial pandémico	Incerta	Produzir, implementar e harmonizar planos de preparação e resposta ao <i>Influenza</i> pandémico com os planos de emergência nacionais
Fase 3	Uma recombinação animal ou humano/animal de <i>influenza</i> causa casos esporádicos de infecção na população não apresentando capacidade de transmissão sustentável humano-humano	Incerta	
Fase 4	Transmissão humano-humano de uma recombinação animal ou humano/animal de vírus <i>Influenza</i> capaz de gerar surtos na população é verificada	Média a elevada	Rápida contenção
Fase 5	O mesmo vírus identificado é capaz de gerar surtos em pelo menos dois países de uma região da OMS	Alta a certa	Resposta pandémica: cada país implementa acções de acordo com os seus planos nacionais
Fase 6	Para além dos critérios da fase 5, o mesmo vírus é capaz de gerar infecções em pelo menos dois países de duas regiões distintas da OMS	Pandemia em progresso	
Período pós-pico pandémico	Níveis de <i>Influenza</i> pandémico descem para níveis inferiores ao pico na maioria dos países com sistemas de monitorização adequados		Avaliação da resposta: recuperação e preparação para possível segunda vaga
Possibilidade de nova vaga	Nível de actividade de <i>Influenza</i> pandémico em crescimento outra vez, sazonal na maioria dos países com sistemas de monitorização adequados		Resposta
Período pós-pandémico	Níveis de <i>Influenza</i> retornam para níveis semelhantes aos de <i>Influenza</i> sazonal na maioria dos países com sistemas de monitorização adequados		Avaliação da resposta, revisão de planos e recuperação

4.2. Características virológicas

Após análise molecular e antigénica do subtipo H1N1 do vírus *Influenza* de 2009 foi possível identificar o vírus como distinto dos vírus que circulam normalmente na época de gripe, sendo geneticamente bastante semelhante com 3 estirpes virais que circulam em suínos (Smith *et al.*, 2009; Qu *et al.*, 2011).

Na sua estrutura apresenta 8 segmentos de genes nunca antes vistos juntos (ver figura 4), 6 segmentos genéticos semelhantes ao vírus *Influenza*, com origem recombinante tripla (humana, suína e aviária), que se podem encontrar em suínos na América do Norte e 2 genes do tipo aviário oriundos de linhagem Euro-Asiática suína (Dawood *et al.*, 2009; Qu *et al.*, 2011).

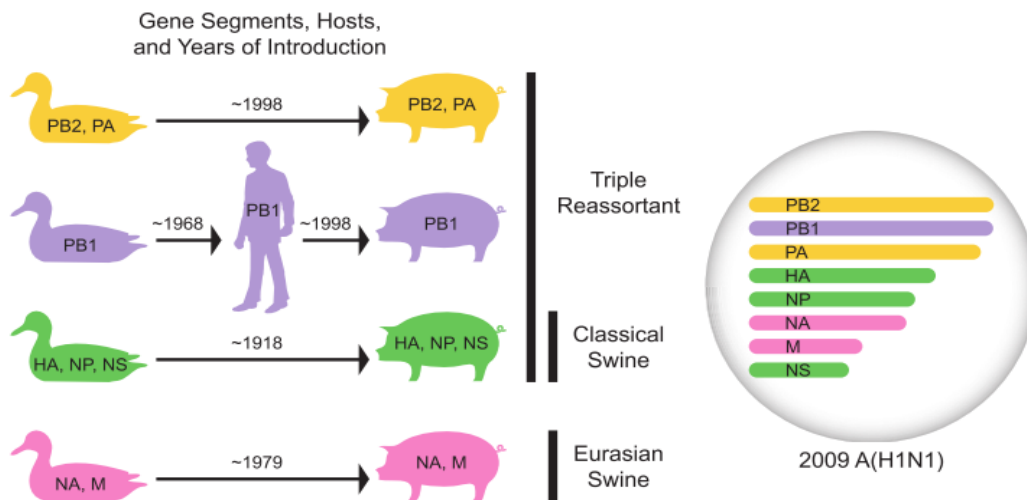


Figura 4: Origem dos segmentos genéticos do vírus Influenza H1N1 de 2009 (Garten *et al.*, 2009)

4.3. Manifestações clínicas

A infecção por *Influenza* H1N1 de 2009 caracterizou-se por ser, regra geral, moderada e autolimitada ao tracto respiratório superior, tendo as maiores taxas de infecção sido verificadas em crianças e jovens adultos (Bautista *et al.*, 2010).

As apresentações clínicas da infecção variaram desde os casos assintomáticos até pneumonias virais e morte. Os principais sintomas clínicos registados foram: febre, tosse, dor de garganta, mialgias, arrepios, rinorreia e dor de cabeça. A infecção apresentou ainda sintomas gastrointestinais: diarreia e vómitos em cerca de 50% dos

casos sintomáticos (Schnitzler & Schnitzler, 2009; Girard, Tam, Assossou, & Kieny, 2010).

Nos EUA, Canadá e México cerca de 5% dos casos confirmados necessitaram de hospitalização, tendo os casos mais severos de doença ocorrido nos chamados grupos de risco, tal como na gripe sazonal. Este grupo incluiu, entre outros, grávidas, crianças com idade inferior a 5 anos, indivíduos imunodeprimidos e indivíduos com patologias crónicas como a asma, DPOC, diabetes e doença coronária (Kerkhove *et al.*, 2009; Khandaker *et al.*, 2011).

Em Portugal, entre a 36ª semana de 2009 e a 6ª semana de 2010 verificaram-se 1436 internamentos, tendo o grupo com idade até 54 anos sido responsável por 83,3% dos mesmos. Verificaram-se 123 óbitos, 41 (33,3%) não apresentavam factores de risco, os restantes 82 apresentavam os factores de risco descritos na tabela 3 (George *et al.*, 2010).

Tabela 3: Número e proporção de óbitos por gripe A (H1N1) 2009 segundo a existência de factores de risco e por factor de risco (adaptado de (George *et al.*, 2010))

Factores de risco	Número (%)
Doença pulmonar crónica	20 (24,7%)
Doença cardíaca crónica	17 (20,7%)
Imunodepressão	16 (19,5%)
Doença metabólica crónica	15 (18,3%)
Doença oncológica	14 (17,1%)
Doença neurológica/neuromuscular	14 (17,1%)
Doença hepática crónica	11 (13,4%)
Obesidade mórbida	8 (9,8%)
Doença renal crónica	4 (4,9%)
Gravidez	1 (1,2%)
Total com factores de risco	82 (100%)

4.4. Método de transmissão

O método de transmissão e o período de incubação do vírus pandémico são semelhantes ao da gripe sazonal. O período de incubação viral varia entre 1,5 a 3 dias podendo, no entanto, em alguns casos ser de 7 dias (Bautista *et al.*, 2010; Girard *et al.*,

2010). Segundo Bautista *et al.* (2010) um indivíduo infectado pode originar entre 1.3 a 1.7 casos secundários, valor ligeiramente mais elevado que o da gripe sazonal, no entanto em ambientes lotados estima-se que um único caso possa originar entre 3 a 3.6 novos casos.

Para que fosse possível atrasar a propagação da pandemia em Portugal, foi activado o Plano de Contingência Nacional do Sector da Saúde para a Pandemia de Gripe, elaborado pela Direcção-Geral da Saúde em 2006. Neste plano encontram-se descritas duas fases principais: a fase de contenção e a fase de mitigação. A fase de contenção consiste em “evitar a formação de cadeias de transmissão no País”, limitando o número de casos aos importados. A fase de mitigação tem como objectivo, “o diagnóstico/encaminhamento e tratamento adequado dos doentes, minimizando o impacto da pandemia no sector da saúde e na sociedade” (George *et al.*, 2010).

4.5. Diagnóstico

O papel do diagnóstico laboratorial, aquando do início de um novo surto como foi o caso da pandemia de H1N1 é extremamente importante, uma vez que irá permitir um correcto controlo da infecção, a utilização ou não de terapêutica com antivirais, bem como evitar o incorrecto uso de antibióticos (Bautista *et al.*, 2010).

O método de eleição para a detecção de ARN viral na infecção por H1N1 de 2009 é o ensaio de RT-PCR (*Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction*) (World Health Organization, 2009a).

Segundo Bautista *et al.* (2010) a amostra para análise deve ser retirada de aspirados nasofaríngeos ou esfregaços. No entanto, aspirados broncoscópicos ou endotraqueais apresentam melhores resultados em indivíduos com doença do tracto respiratório inferior. Uma vez que, 10% dos indivíduos infectados por H1N1 apresentaram resultados negativos em RT-PCR, este não deverá ser um factor de exclusão da doença, devendo para isso ser recolhidas diversas amostras, em múltiplos locais quando a suspeição de infecção for elevada.

Os testes comerciais rápidos para a detecção antigénica de *Influenza* apresentam uma sensibilidade entre os 11 e os 70% (na detecção do H1N1 de 2009) sendo

incapazes de diferenciar entre diferentes subtipos de *Influenza A*, não devendo por isso ser utilizados como método de diagnóstico para o tratamento da infecção (World Health Organization, 2009a; Bautista *et al.*, 2010).

Na tabela 4 encontram-se descritas as principais estratégias para o controlo clínico de doentes infectados pelo vírus pandémico (H1N1) de 2009.

Em Portugal a confirmação laboratorial dos casos de *Influenza A* (H1N1) de 2009 ficou a cargo da Rede Laboratorial Nacional para o Diagnóstico da Gripe composta por 13 laboratórios no continente e ilhas (Portuguese Laboratory Network for the Diagnosis of Influenza Infection, 2012).

4.6. Tratamento

Para o tratamento de infecções virais não complicadas de H1N1, a OMS (2009a), recomendava a utilização de antipiréticos para a febre e dores, bem como reidratação com fluídos. Os Salicilatos como a Aspirina não deveriam ser utilizados em indivíduos com idade inferior a 18 anos, devido ao risco de Síndrome de Reye.

No que à terapêutica com antivirais diz respeito, existem duas classes de fármacos disponíveis: os inibidores da Neuraminidase (Oseltamivir e Zanamivir) e os inibidores da proteína que regula o canal iónico M2 (Amantadina e Rimantadina). Estes são os únicos fármacos com actividade específica contra o vírus da gripe, sendo efectivos na prevenção e no tratamento e quando precocemente instituídos (primeiras 24 a 48 horas sintomáticas) diminuem as complicações associadas à infecção (Direcção-Geral da Saúde, 2006; European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

Verificou-se que a estirpe H1N1 de origem suína de 2009 apresentava resistência aos inibidores M2 e era susceptível aos inibidores da Neuraminidase – Oseltamivir e Zanamivir. No entanto, em 1453 amostras de nove países diferentes de *Influenza* H1N1 pandémico, testadas entre a semana 40 de 2009 e a semana 18 de 2010, verificou-se que 37 (2,5%) apresentaram resistência ao Oseltamivir devido a uma mutação no gene Neuraminidase. Apesar de tal facto, esta é uma mutação esporádica, sobre a qual não existe evidência acerca de uma futura transmissão do marcador resistente para futuras estirpes. Durante o mesmo período foi testada a resistência de 1447 amostras ao Zanamivir, sendo todas elas susceptíveis ao mesmo (Uyeki, 2009;

European Centre for Disease Prevention and Control, 2010; D. Webster, Li, Bastien, Garceau, & Hatchette, 2011).

Segundo a OMS (2009a), doentes com infecção severa ou progressiva devem ser tratados com Oseltamivir, devendo o tratamento ser iniciado o mais rapidamente possível. Esta recomendação inclui todos os grupos de indivíduos para além dos grupos de risco. Em caso do tratamento com Oseltamivir não ser possível (doentes que não respondem ao tratamento e doentes com estirpe viral resistente ao Oseltamivir), deverão ser tratados com Zanamivir.

Tabela 4: Controlo clínico de doentes infectados pelo vírus pandémico (H1N1) 2009, (adaptado de (World Health Organization, 2009a))

Modalidades	Estratégias
Diagnóstico	RT-PCR: método mais sensível e rápido para a detecção da infecção
Antibióticos	Em caso de pneumonia, tratamento empírico conforme <i>guidelines</i> para pneumonia adquirida na comunidade até serem obtidos resultados microbiológicos → tratamento consoante os mesmos
Terapêutica Antiviral	Se o tratamento for indicado, iniciar terapêutica com Oseltamivir ou Zanamivir. Tratamentos de pelo menos 10 dias e doses mais elevadas do mesmo deverão ser consideradas nos casos severos
Controlo da Infecção	Utilização de protecção adequada e quartos devidamente ventilados
Antipiréticos e AINES	Paracetamol via oral ou rectal. Evitar administração de Salicilatos, como a Aspirina, em idades inferiores a 18 anos devido a risco de Síndrome de Reye
Gravidez	Iniciar tratamento com Oseltamivir o mais rapidamente possível. O uso de antibióticos para o tratamento de infecções secundárias deverá ser de acordo com o grupo de risco. AINES deverão ser evitados
Crianças	Sintomas poderão não ser específicos, a acção terapêutica deverá ter sempre em conta elevado índice de suspeição. Tratamento com antivirais deverá ser iniciado o mais rapidamente possível

A vacinação, como referido anteriormente, é uma das ferramentas mais eficazes na prevenção da infecção por *Influenza* bem como para diminuir a severidade da infecção no indivíduo. Face ao padrão de transmissão da estirpe de 2009, tornou-se prioritário o desenvolvimento de uma vacina. Este processo foi bastante complexo, uma vez que, para além de toda a regulamentação e segurança que o desenvolvimento de

uma vacina acarreta era ainda necessário, assegurar a produção da vacina sazonal para a época gripal seguinte (Bautista *et al.*, 2010; Girard *et al.*, 2010).

Segundo Girard *et al.* (2010), em 2009, existiram cerca de 26 produtores de vacina contra a estirpe pandémica H1N1, no mundo inteiro. Os tipos de vacinas desenvolvidos foram vacinas inactivadas, vacinas de subunidades virais e vacinas vivas atenuadas.

As vacinas produzidas revelaram imunogenicidade e segurança em indivíduos desde os 3 aos 60 anos de idade. Ao contrário do que era esperado e das recomendações da OMS, estudos apontam para que apenas uma dose de vacina (ao contrário das 2 recomendadas) seja suficiente, em crianças e idosos, para a aquisição de imunidade ou seroprotecção (Yin *et al.*, 2011). Através da revisão de 27 estudos, verificou-se que a cobertura da vacinação atingiu principalmente e por ordem decrescente do número de casos: os doentes crónicos, grávidas, trabalhadores da área da saúde e por último a população geral (Brien *et al.*, 2012).

Em Portugal a vacina utilizada para o combate à infecção pandémica foi a vacina Pandemrix[®] desenvolvida pela firma GSK e aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela Comissão Europeia, em Setembro de 2009. Não foram detectadas reacções adversas anormais, quando comparada com a vacina da gripe sazonal tendo as vacinas sido administradas nos centros de saúde (George *et al.*, 2010).

A campanha de vacinação teve início a 26 de Outubro de 2009 de forma faseada, por grupos A, B e C, devido à escassez de vacinas disponíveis.

No grupo prioritário A, numa primeira fase, a vacina foi administrada a grávidas no 2º e 3º trimestre de gravidez com patologia associada, profissionais de saúde e titulares de órgãos de soberania e na segunda fase (dentro do grupo A) a indivíduos com asma moderada a grave com idade inferior a 65 anos, indivíduos com obesidade mórbida, doença respiratória grave, doença neuromuscular, imunodepressão bem como grávidas sem patologia associada nos 2º e 3º trimestres de gravidez (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

A vacinação do grupo B, iniciou-se a 13 de Novembro de 2009, sendo prioritária para todas as crianças com ou sem patologia com idade superior a 6 meses e inferior a 2 anos. Este grupo incluía ainda indivíduos com idade inferior a 65 anos e patologias

como a: diabetes *mellitus*, DPOC, doença cardiovascular, doença hepática, doença renal, asma, imunodeprimidos e profissionais de saúde não incluídos no grupo A (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

O grupo C iniciou a vacinação a 17 de Dezembro de 2009, estando neste grupo incluídos, entre outros, indivíduos de qualquer idade com doença crónica ou obesidade, crianças até aos 12 anos de idade, dadores de sangue, estudantes de medicina e enfermagem (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Em Junho de 2010 tinham-se administrado em Portugal 700 mil doses de vacina, correspondentes a 20% da população alvo, valor bastante distantes dos 6 milhões de doses compradas (à data julgava-se necessário 2 administrações de vacina por pessoa) que tinham como alvo 3 milhões de portugueses, cerca de 30% da população (Direcção-Geral da Saúde, 2009; George *et al.*, 2010).

5. Vigilância epidemiológica do vírus Influenza

Uma vez que todos os anos ocorrem epidemias distintas do vírus *Influenza* com taxas de infecção e severidade dependentes do local, da estirpe, do subtipo e da susceptibilidade da população torna-se então fundamental a existência de uma constante vigilância epidemiológica e virológica do mesmo (R. G. Webster *et al.*, 2013).

Para que seja possível um correcto controlo epidemiológico é necessária a existência de um sistema de vigilância global, capaz de fornecer à comunidade um rápido reconhecimento da sustentável transmissão do agente infeccioso, devendo o mesmo ser capaz de detectar surtos, recolher rapidamente dados para análise e avaliar os mesmos. Os sistemas de vigilância deverão então ser capazes de criar “imagens globais” de eventos através da partilha e análise de diversos tipos de informação, sendo assim possível, compreender melhor características epidemiológicas, virológicas e clínicas do agente infeccioso em questão possibilitando a implementação de medidas tendo em vista o seu controlo (Ortiz *et al.*, 2009; World Health Organization, 2009b; Briand, Mounts, & Chamberland, 2011).

Em 2005 a OMS deu um importante passo nesse sentido revendo o Regulamento Internacional Sanitário (IHR) entrando o mesmo em vigor no ano de 2007. Este

regulamento fornece directrizes para a “detecção, notificação, verificação e resposta rápida a eventos de saúde pública que tenham o potencial para atravessar fronteiras e ameaçar indivíduos mundialmente” (como é o caso do vírus *Influenza*) promovendo a cooperação técnica e de meios logísticos entre os Estados Membros. Um dos mais importantes pontos das mesmas é, tal como se verificou em 2009, a atribuição à OMS de “autoridade para a declaração de situações de emergência de saúde pública de importância internacional, tomando a mesma o papel de liderança na resposta global”. O IHR obriga ainda à reportação por parte dos Estados Membros de “todos os casos de *Influenza* humano causados por um novo subtipo viral” (Briand *et al.*, 2011; Fineberg, 2014).

Os sistemas de vigilância do vírus Influenza têm como principais objectivos: descrever a sazonalidade do vírus *Influenza*, sinalizar o início da época gripal, estabelecer e monitorizar tendências de *Influenza-Like Illness (ILI)* e *Acute Respiratory Infection (ARI)*, fornecer dados para a compreensão do impacto do vírus em relação a outras doenças, identificar e monitorizar grupos em risco de desenvolver formas severas da doença (WHO, 2011).

Tradicionalmente os sistemas de vigilância são compostos por duas componentes, a clínica e a laboratorial. A clínica é geralmente composta por redes nacionais de médicos, chamados “Médicos-Sentinela”, funcionando, regra geral, em hospitais, serviços de urgência e centros de saúde. Estes médicos reportam casos de pacientes com ILI, recolhendo amostras dos mesmos e enviando-as para análise laboratorial (Ginsberg *et al.*, 2009; Debin *et al.*, 2013). A OMS, o ECDC e o CDC baseiam a sua vigilância em dados obtidos por estes sistemas, reportando dados semanais acerca da actividade viral (Ginsberg *et al.*, 2009).

Em caso de subtipo viral com potencial pandémico, o tipo de dados necessários, obtidos através dos sistemas de vigilância epidemiológica deverão variar conforme a fase pandémica (ver figura 5).

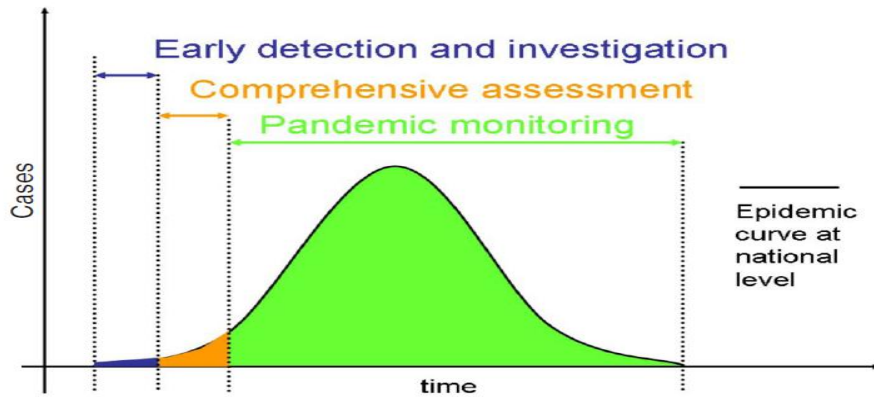


Figura 5: Componentes dos Sistemas de Vigilância em caso pandémico (World Health Organization, 2009b)

Na fase de detecção e investigação, o sistema deverá ser capaz de detectar a sustentável transmissão do vírus com potencial pandémico; na fase de avaliação deverá caracterizar virológicamente, epidemiologicamente e clinicamente o agente infeccioso e na fase de monitorização deverá avaliar a distribuição geográfica, intensidade, impacto e tendências virais (World Health Organization, 2009b).

5.1. *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*

A nível global, o principal sistema, para a detecção e vigilância do vírus *Influenza*, era em 2009, o *Global Influenza Surveillance Network (GISN)*.

Em Maio de 2011, o GISN deu lugar ao *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*. A principal função do GISRS é monitorizar os vírus *Influenza* em circulação na população, no mundo inteiro ao longo do ano. Este sistema é também responsável pela recomendação anual acerca da vacina sazonal, criando estirpes virais para a produção da mesma, funciona ainda como um sistema de detecção de estirpes com potencial para se tornarem pandemias virais (“Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS),” s.d.; Briand *et al.*, 2011). A rede estrutural do GISRS encontra-se descrita na figura 6.

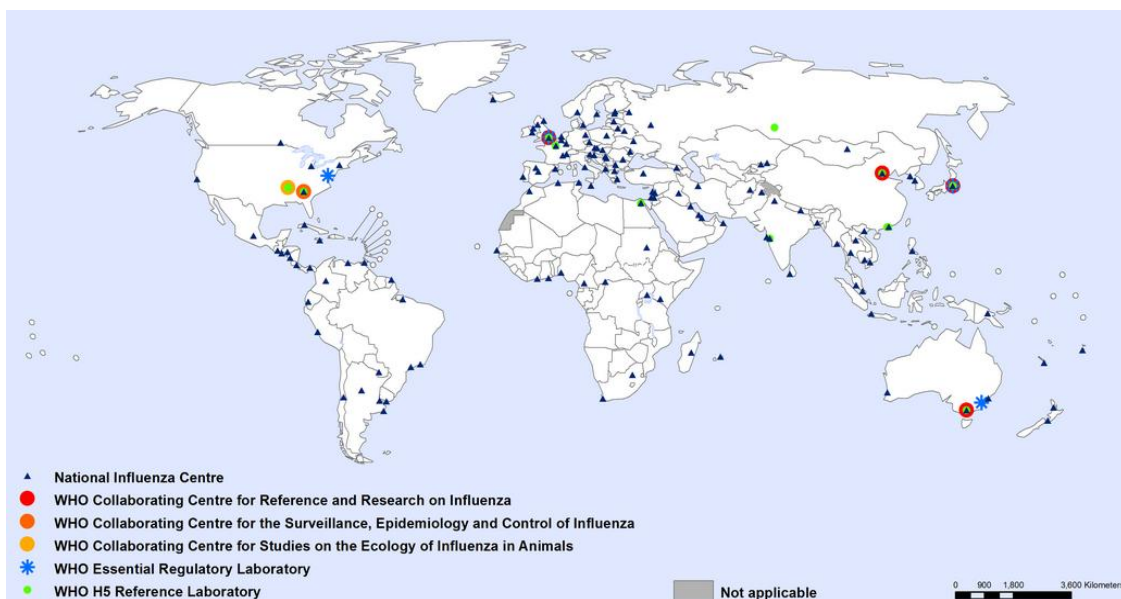


Figura 6: OMS Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) (“Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS),” s.d.)

5.2. *European Influenza Surveillance Network (EISN)*

A nível europeu, foi em 1987 criado o primeiro centro multinacional de vigilância de *Influenza* através de uma rede sentinela de vigilância chamada de Esquema Euro-Sentinela. Hoje em dia, e após várias mudanças, o projecto inicial deu origem à *European Influenza Surveillance Network (EISN)*, composta por epidemiologistas e virologistas sob a alçada do ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

A vigilância e monitorização da gripe pandémica assentaram, a nível europeu, em 5 diferentes tipos de sistemas para a recolha de dados (ver tabela 7): o sistema sentinela de vigilância de ILI e ARI, o sistema de vigilância e monitorização virológica para a susceptibilidade antiviral, o sistema hospitalar sentinela de vigilância de *Severe Acute Respiratory Infection (SARI)*, o sistema de relatórios de óbitos por *Influenza* e o sistema de relatórios de dados qualitativos (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

Tabela 5: Tipos de sistemas e dados recolhidos durante a pandemia A (H1N1) (adaptado de (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010))

Tipo de sistema	Tipo de dados recolhidos
Sistema sentinela de vigilância de ILI ou ARI	Dados de dispersão geográfica e tendências da actividade de <i>Influenza</i> a partir de notificações a nível nacional por redes de “Médicos-Sentinela”
Sistema de vigilância e monitorização virológica para a susceptibilidade antiviral	Dados laboratoriais acerca do tipo e subtipo de estirpes virais, características genéticas e antigénicas (dados obtidos a partir da rede de “Médicos-Sentinela” acima descrita)
Sistema hospitalar sentinela de vigilância de SARI	Dados baseados em casos de formas severas de infecção respiratória aguda, incluindo <i>Influenza</i> e outras causas
Sistema de relatórios de óbitos por <i>Influenza</i>	Dados obtidos a partir do sistema SARI e das mortes reportadas pelos países
Sistema de relatórios de dados qualitativos (este sistema não chegou a ser implementado)	Planeado para fornecer dados em caso dos sistemas de vigilância ficarem sobrecarregados

5.3. Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG)

Em Portugal, a vigilância e monitorização do vírus *Influenza* encontra-se inserida no Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG). Este é um programa coordenado pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) em colaboração com o Departamento de Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) e a Direcção-Geral da Saúde (DGS). O LNRVG, por sua vez, encontra-se inserido na rede de laboratórios da OMS (Gonçalves, Pechirra, Conde, Guiomar, & Nunes, 2012).

O PNVG é constituído por duas componentes: a clínica, assente na Rede “Médicos-Sentinela” e a laboratorial, composta pelo LNRVG em conjunto com a rede “Médicos-Sentinela” e a rede de Serviços de Urgência (SU) constituída por serviços de urgência localizados em agrupamentos de centros de saúde, hospitais e unidades locais de saúde (Gonçalves *et al.*, 2012).

A recolha de dados funciona através do Sistema de Informação das Administrações Regionais de Saúde (SIARS), da rede “Médicos-Sentinela”, da aplicação informática SIGRIPE e a notificação de óbitos é feita directamente à DGS (George *et al.*, 2010).

5.3.1. Rede “Médicos-Sentinela” em Portugal

A rede “Médicos-Sentinela” é uma rede composta, em Portugal, por clínicos gerais e médicos de família com acção no Continente e Regiões Autónomas. Esta rede era em 2009 composta por 159 membros a desempenhar funções nos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar (Garcia *et al.*, 2008; Guiomar, Nunes, & Gonçalves, 2010).

Esta funciona semanalmente durante todo o ano e baseia-se na notificação de casos de ILI (assente em critérios clínicos) em utentes que se desloquem a consulta médica participante na rede. Os principais objectivos da mesma são estimar taxas de incidência de diversas doenças e efectuar vigilância epidemiológica para possível detecção de surtos, através de notificações. A participação nesta rede é voluntária (Garcia *et al.*, 2008; Guiomar *et al.*, 2010).

5.4. Sistemas participativos de monitorização *online*

Uma vez que a vigilância da actividade viral de *Influenza* é essencial para que seja possível estimar de forma rápida e confiável o impacto da infecção na sociedade a nível de saúde pública, tornou-se então essencial o desenvolvimento de novos métodos e técnicas que possibilitem esse mesmo controlo (Bajardi *et al.*, 2014). Assim sendo, com o constante aumento no mundo inteiro da utilização da Internet ao longo dos últimos anos, abriram-se então portas para novos métodos de estudo de doenças na população (Milinovich, Williams, Clements, & Hu, 2014).

No caso do vírus *Influenza* são principalmente dois os novos modelos utilizados para recolha de dados e informações epidemiológicas. O modelo que recolhe dados acerca de pesquisas efectuadas por indivíduos na *Internet* e o modelo que recruta voluntários para sítios específicos, onde os mesmos respondem a questionários acerca

de sintomas tipo *Influenza* num determinado período de tempo (Vandendijck *et al.*, 2013).

5.4.1. Influenzanet

Surgiu em 2003, o primeiro sistema de monitorização *online* de ILI, criado por investigadores holandeses e belgas, através do sítio de Internet (<http://www.degrotegriepmeting.nl>). Os cerca de 20 000 voluntários angariados na primeira época de gripe em que o projecto se encontrou activo, respondiam a questionários semanais acerca de sintomas relacionados com o vírus *Influenza* (Paolotti *et al.*, 2014). Através deste sistema tornou-se possível a recolha de dados em tempo quase real acerca da actividade do vírus *Influenza*. Em 2005, Portugal (através de um grupo de investigadores do Instituto Gulbenkian de Ciência) iniciou uma colaboração com os fundadores do projecto para a execução do mesmo, encontrando-se disponível em Portugal em (<http://www.gripenet.pt>) (van Noort *et al.*, 2007).

Hoje em dia, o sistema conta com 35 346 voluntários de 10 países, cada um com o seu próprio sítio na *Internet*: Bélgica, Dinamarca, França, Irlanda, Itália, Holanda, Portugal, Espanha, Suécia e Reino Unido. Até 2009 apenas faziam parte do projecto, Holanda, Bélgica, Portugal, Itália e Reino Unido. A partir do ano 2009, foi criada uma plataforma europeia, contendo dados de todos os países envolvidos no projecto em (<http://www.influenzanet.eu>) (Paolotti *et al.*, 2014).

O principal objectivo do projecto é monitorizar em tempo real a evolução da epidemia através da recolha de dados, que são em seguida analisados e permitem a elaboração de curvas de incidência, efectuar projecções e construir bases de dados para futura investigação (Gripenet, 2014).

Diversos países no mundo inteiro têm desenvolvido programas semelhantes baseados na experiência do *Influenzanet*, como é o caso do programa australiano *FluTracking* (<http://flutracking.net>), do mexicano *Reporta* (<http://reporta.c3.org.mx/>) e do americano *FluNearYou* (<http://flunearyou.org/>) (Wójcik, Brownstein, Chunara, & Johansson, 2014). Na figura 7 encontra-se esquematicamente representado o funcionamento deste tipo de sistemas.

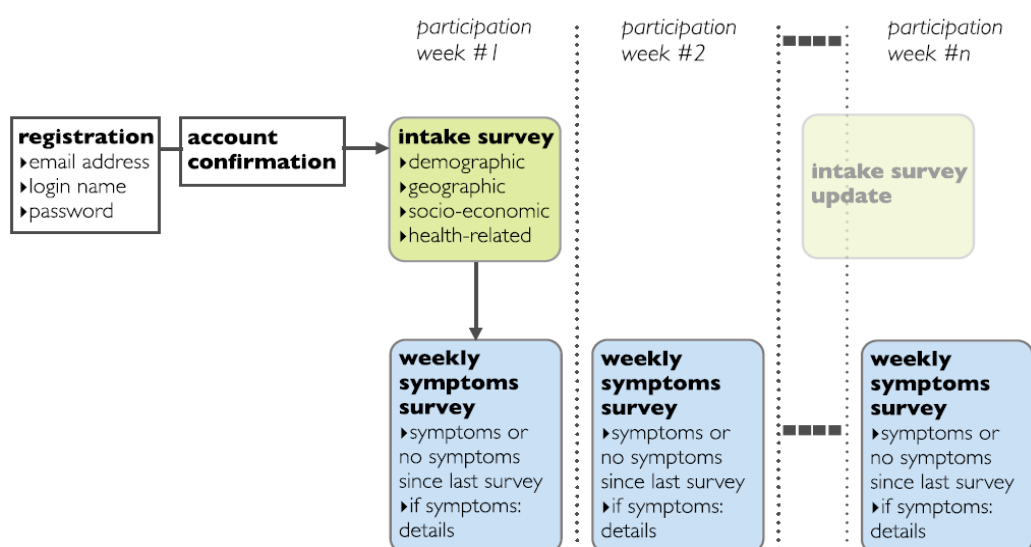


Figura 7: Representação esquemática do funcionamento de sistemas tipo *Influenzanet* (Cantarelli *et al.*, 2014)

5.4.2. Google Flu Trends (GFT)

Criado em 2008 pela empresa americana *Google*, o sistema GFT disponível em (<http://www.google.com/trends>) tinha como objectivo estimar a incidência de vírus Influenza, a nível nacional e regional nos Estados Unidos da América (EUA) (Kang, Zhong, He, Rutherford, & Yang, 2013). Hoje em dia, o sistema contém dados de 29 países no mundo inteiro (ver figura 8).

O modelo original foi construído através de um modelo de regressão linear envolvendo os cerca de 50 milhões de termos mais pesquisados no *Google* entre 2003 e 2007. Em seguida através de um modelo automático, foram detectados os termos (45), com maior correlação com ILI a nível nacional e regional nos EUA durante o mesmo período. Em 2009 o algoritmo de pesquisa foi revisto (Ginsberg *et al.*, 2009).

Através do reconhecimento de termos específicos relacionados com o vírus *Influenza* efectuados pelos seus utilizadores, são então criados mapas de incidência viral em tempo quase real (Kang *et al.*, 2013). Na figura 8 encontra-se, a título de exemplo, representada a informação mundial da incidência de gripe obtida pelos utilizadores do sistema a 04/10/2014.

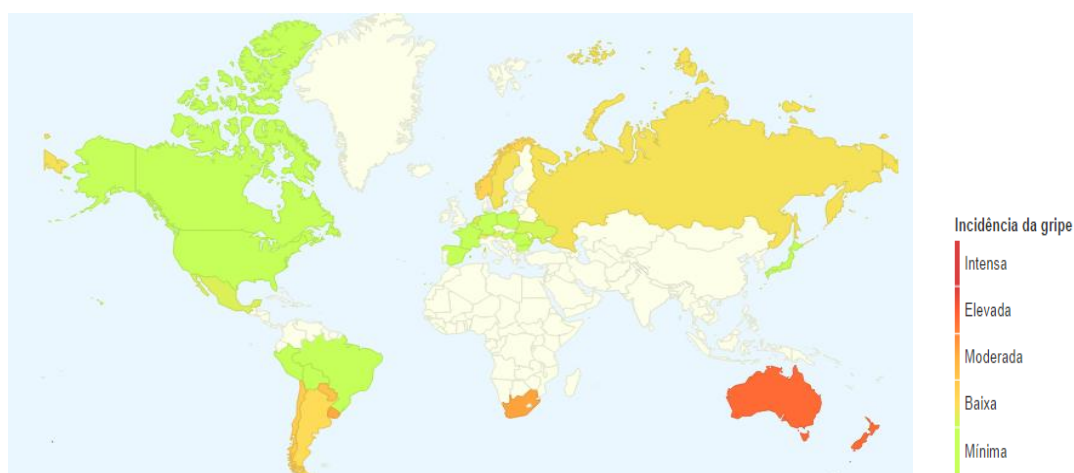


Figura 8: Incidência global de gripe a 04/10/2014 (“Google Tendências da Gripe,” 2014)

6. Comparação de sistemas de vigilância durante a pandemia de 2009

Uma vez que os sistemas de vigilância epidemiológica são essenciais para a monitorização e avaliação do vírus *Influenza*, a pandemia de 2009 permitiu testar os mesmos como nunca antes o tinham sido (Debin *et al.*, 2013).

Neste capítulo irão em seguida ser analisados diversos estudos sobre sistemas de vigilância do vírus *Influenza*, encontrando-se resumido na tabela 6, os métodos, amostra, principais resultados e conclusões dos mesmos. Estes estudos foram escolhidos pois têm como foco principal o desempenho dos sistemas de vigilância com especial incidência durante o período pandémico de 2009.

Tabela 6: Estudos comparativos de sistemas de vigilância durante a pandemia de 2009

Autor, Ano	Métodos e Amostra	Principais resultados	Principais conclusões
(de Lange <i>et al.</i> , 2013)	Tendências de ILI reportadas por sistemas sentinela comparadas com as tendências de outros 4 sistemas 129,065 pacientes atribuídos a 42 “Médicos-Sentinela)	Os 4 sistemas em estudo demonstraram uma forte correlação com as tendências de ILI reportadas pelo sistema sentinela	A rede “Médicos-Sentinela” deverá manter-se como principal método de vigilância de ILI; Sistemas de questionários <i>online</i> apresentam utilidade adicional; O sistema GFT acrescenta um valor insignificante
(Olson, Konty, Paladini, Viboud, & Simonsen, 2013)	Comparação da incidência de ILI do sistema sentinela do CDC com a reportada pelo GFT entre 01/06/2003 e 30/03/2013	O GFT subestimou a pandemia de 2009 e sobrestimou a época sazonal de 2012/2013	Sistemas baseados em pesquisas na <i>Internet</i> deverão continuar a ser melhorados para apresentarem melhores resultados
(Hulth & Rydevik, 2011)	Comparação qualitativa e quantitativa do sistema sentinela com um modelo de pesquisas no sítio (http://www.vardguiden.se) ambos suecos e com o GFT	A incidência medida pelo modelo foi bastante semelhante à medida pelo sistema sentinela; Evidência de forte correlação entre os 3 modelos em estudo	O sistema sueco de pesquisas em (http://www.vardguiden.se) produz dados mais rapidamente que o sistema sentinela, os indivíduos não necessitam de se deslocarem ao médico podendo o sistema ser adaptado a outras doenças e sintomas
(Tilston, Eames, Paolotti, Ealden, & Edmunds, 2010)	Comparação da incidência de ILI obtida através de questionários em (http://www.flusurvey.org.uk) com a reportada pelo sistema sentinela e com a estimada pelas autoridades de saúde locais <u>Total</u> : 5738 participantes (20901 questionários); <u>Restritiva</u> (+ de 1 questionário): 2369 participantes (17532 questionários)	Evidência de forte correlação entre os dados obtidos pela amostra do questionário com os projectados pela <i>Health Protection Agency</i> (HPA)	Sistemas de monitorização <i>online</i> deverão ser complementares aos sistemas tradicionais pois recolhem dados de indivíduos que os tradicionais não conseguem

No estudo realizado por Tilston, Eames, Paolotti, Ealden, e Edmunds (2010) foram comparadas as taxas de incidência medidas através do sistema de questionários em <http://www.flusurvey.org.uk> com a taxa obtida pela rede sentinela no Reino Unido, o *Royal College of General Practitioners* (RCGP) e com a estimativa do número de casos totais de H1N1 pandémico pela autoridade de saúde local, a *Health Protection Agency* (HPA).

Foram analisados sensivelmente 5 meses de dados obtidos através dos 5738 participantes do programa que geraram 20901 questionários nesse período de tempo. Em seguida a amostra foi restringida e ponderada, sendo contabilizados neste estudo apenas indivíduos que tivessem respondido a mais de 1 questionário, passando então a mesma a ser composta por 2369 participantes e 17532 questionários.

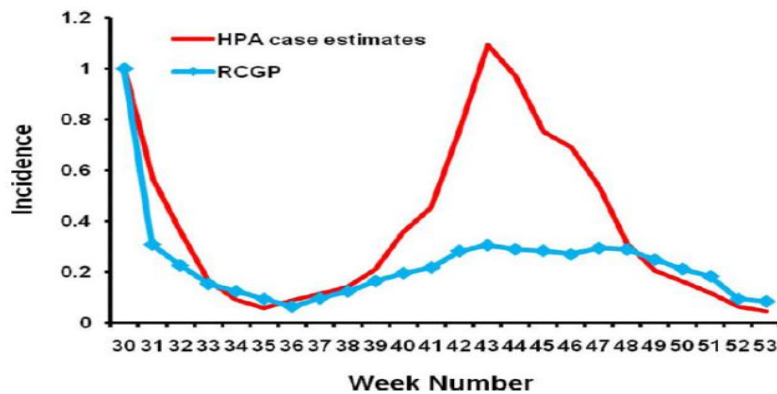


Figura 9: Comparação da incidência de ILI calculada pelo RCGP e os casos estimados pela HPA (Tilston *et al.*, 2010)

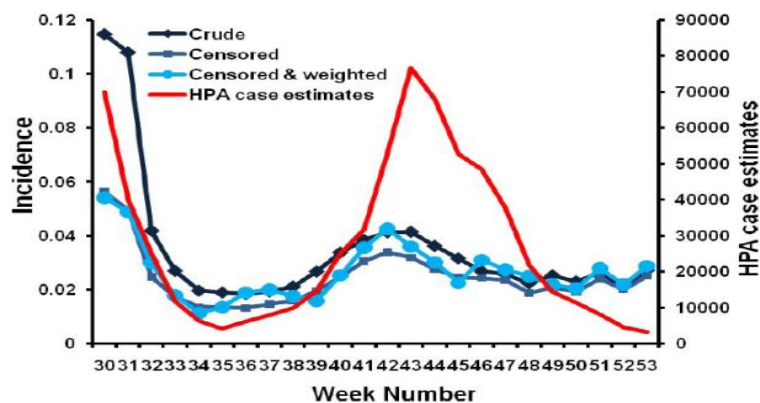


Figura 10: Comparação da incidência de ILI obtida através dos questionários com os casos estimados pela HPA (Tilston *et al.*, 2010)

Como é possível verificar no gráfico da figura 9, existe uma elevada disparidade entre a incidência calculada pela rede sentinela e os casos estimados pela autoridade de saúde local, principalmente entre a semana 40 e 48 de 2009 (altura da segunda vaga pandémica). No entanto e observando a figura 10 é possível verificar que, a partir dos dados obtidos através dos questionários e com a amostra restringida e ponderada (*censored & weighted*) se obtém uma melhor ideia do segundo pico entre a semana 40 e 48. A amostra restringida e ponderada apresentou uma forte correlação com as estimativas da HPA (coeficiente de correlação de Pearson de 0,713).

A diferença de incidência verificada, poder-se-á dever segundo Tilston *et al.* (2010) às diferenças nas definições de ILI por parte do HPA, RCGP e dos questionários do *UK flusurvey*. Uma vez que os dados dos questionários são obtidos a partir de indivíduos que não procuraram cuidados de saúde, este sistema tem a possibilidade de capturar um maior número de casos do que a vigilância tradicional (Tilston *et al.*, 2010).

Por sua vez de Lange *et al.* (2013) estudaram as tendências de ILI reportadas pela rede sentinela holandesa, composta por 42 médicos e 129065 pacientes a seu cargo, com as reportadas por 4 diferentes métodos: os questionários obtidos a partir do *Great Influenza Survey* (GIS) no sítio <https://www.degrotegriepmeting.nl/>, com o GFT, com as admissões hospitalares e com as confirmações laboratoriais. Neste estudo também os dados obtidos pelos questionários foram restringidos para eliminar indivíduos que tivessem sido tentados a responder ao mesmo, apenas devido aos seus sintomas gripais. Assim sendo, neste caso, foram também apenas considerados dados de participantes que tivessem respondido a mais de 1 questionário.

No gráfico A encontram-se representadas as taxas de ILI obtidas através da rede sentinela, no gráfico B o número de hospitalizações devido a infecções por H1N1, no gráfico C a incidência de ILI obtida através dos questionários do GIS, no gráfico D a incidência estimada pelo GFT e no gráfico E o número total de confirmações laboratoriais. Os gráficos A, B, C e D referidos apresentam todos como denominador 10000 habitantes.

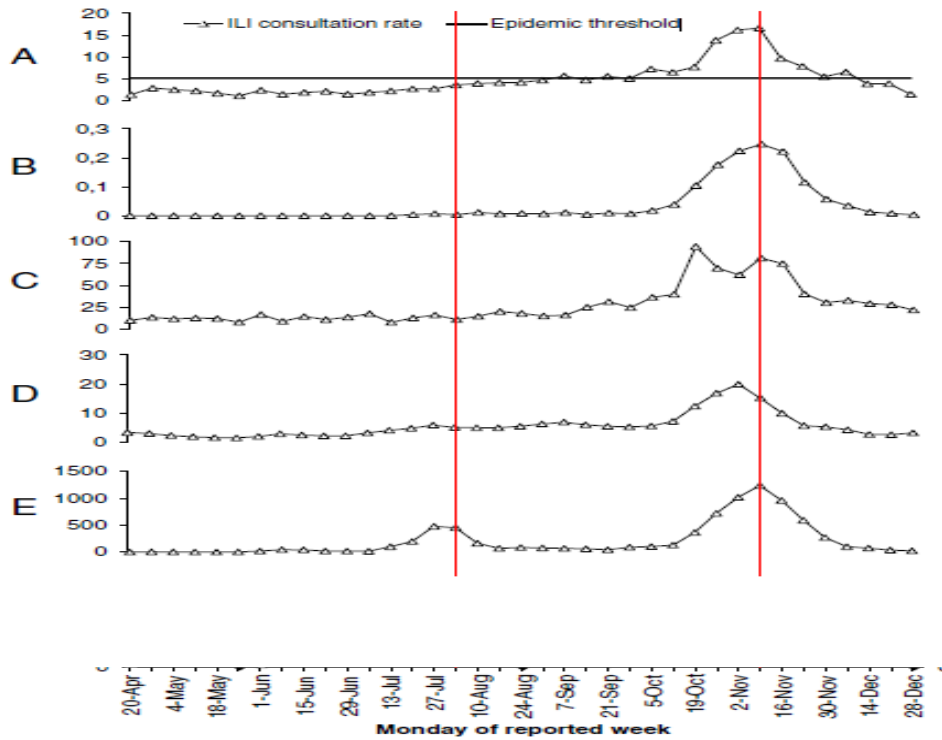


Figura 11: Tendência das taxas de ILI em 2009 (adaptado de (de Lange *et al.*, 2013))

Através da análise dos gráficos da figura 11 é possível verificar que todos os sistemas apresentaram picos de incidência de ILI bastante semelhantes, no entanto, apenas através das confirmações laboratoriais (gráfico E) é possível verificar o impacto da primeira vaga pandémica a 27 de Julho e a 3 de Agosto. Através de figura 12 é possível verificar que todos os sistemas em estudo pelos autores apresentaram valores de correlação bastante fortes com o sistema sentinela (de Lange *et al.*, 2013).

	Number of hospital admissions/10,000 inhabitants	ILI incidence GIS/10,000 participants	Estimated ILI incidence GFT/10,000 inhabitants	Number of influenza virus detections
ILI consultation rates, sentinel GPs/10,000 enrolled patients	0.92 ($p < 0.001$)	0.84 ($p < 0.001$)	0.84 ($p < 0.001$)	0.77 ($p < 0.001$)

ILI influenza-like illness, *GIS* Great Influenza Survey, *GP* general practitioner, *GFT* Google Flu Trends.

Figura 12: Correlação entre as taxas de ILI da rede sentinela com 4 sistemas de vigilância (de Lange *et al.*, 2013)

Uma vez que nenhum sistema antecipou o período pandémico de incidência de ILI quando comparado com o sistema sentinela, tendo os dados de admissões hospitalares um papel fundamental fornecendo informação acerca da severidade da

infecção e os dados laboratoriais confirmam a verdadeira incidência de ILI, torna-se então necessário avaliar qual o método mais indicado para possível inclusão no sistema de vigilância (de Lange *et al.*, 2013).

de Lange *et al.* (2013) consideram que o sistema GIS poderá ser bastante útil uma vez que mede a incidência directamente na comunidade, possibilitando ainda a obtenção de um grande quantidade de informação acerca do historial clínico da população, sendo ainda pouco dispendioso e flexível. Os autores sugerem ainda que a inclusão de confirmação virológica (através de testes rápidos) aos seus participantes aumentará ainda mais o valor deste tipo de método. O sistema GFT, por sua vez, não adiciona qualquer informação para além da obtenção de dados de incidência.

Num estudo de Olson, Konty, Paladini, Viboud e Simonsen (2013) os autores analisaram os dados produzidos pelo sistema GFT em comparação com os obtidos através da rede sentinela nos Estados Unidos da América, entre 2003 e 2013, em três escalas distintas, local, regional e nacional. Na figura 13 encontram-se representados os gráficos relativos à percentagem de infecção semanal de ILI obtidos através dos dois sistemas.

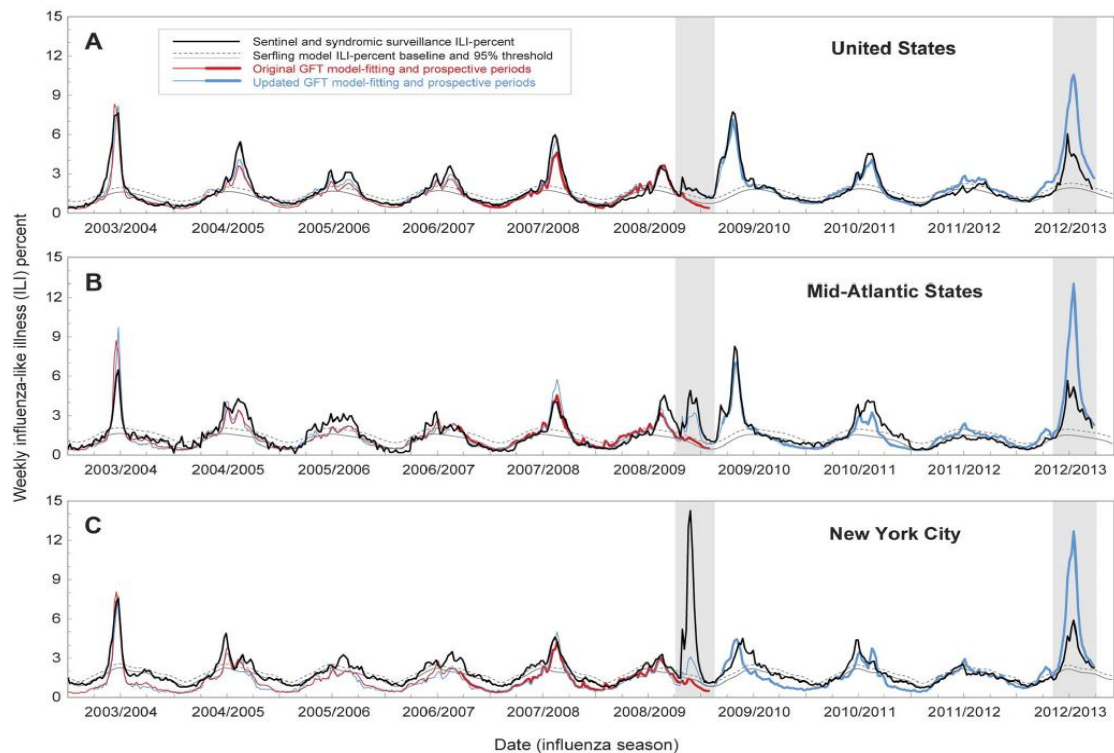


Figura 13: Incidência semanal de ILI obtida através da rede sentinela e do sistema GFT entre 2003 e 2013 (Olson *et al.*, 2013)

Através da análise dos gráficos da figura 13 é então possível verificar que, o sistema GFT retrospectivamente (antes de 2008 - altura em que entrou em funcionamento) apresenta padrões bastante semelhantes com os da rede sentinela, no entanto pouco tempo após o seu lançamento deu-se a pandemia de H1N1 e pese embora a correcção que o modelo sofreu é possível verificar que o mesmo apresenta algum desfasamento relativamente à rede sentinela.

Durante o período pandémico, é possível verificar que o sistema GFT subestimou largamente a incidência de ILI, principalmente a nível local (Nova Iorque), por outro lado e relativamente à época sazonal 2012/2013, o modelo GFT sobreavaliou claramente a incidência de ILI, naquela que foi considerada uma época sazonal “normal”, em todos os níveis analisados pelos autores (Olson *et al.*, 2013).

Olson *et al.* (2013) defendem que a vigilância tradicional dever-se-á manter como método principal para a monitorização da actividade do vírus *Influenza* embora a cobertura e o tempo necessário para a obtenção de dados continuem a ser um problema. Por outro lado, os autores afirmam ser necessário efectuar ajustes e um contínuo desenvolvimento nos sistemas baseados em pesquisas para que estes possam apresentar melhores resultados e serem utilizados juntamente com a vigilância tradicional.

Na Suécia existe outro modelo de vigilância semelhante ao GFT. Hulth e Rydevik (2011) analisaram o desempenho do mesmo durante o período pandémico, entre Abril de 2009 e Fevereiro de 2010. Este sistema tem como base, tal como o GFT, as pesquisas efectuadas por utilizadores no sítio (<http://www.vardguiden.se>). Os autores compararam os resultados de ILI obtidos através do sítio com os dados obtidos pela rede sentinela sueca e com as estimativas de incidência do GFT para a Suécia.

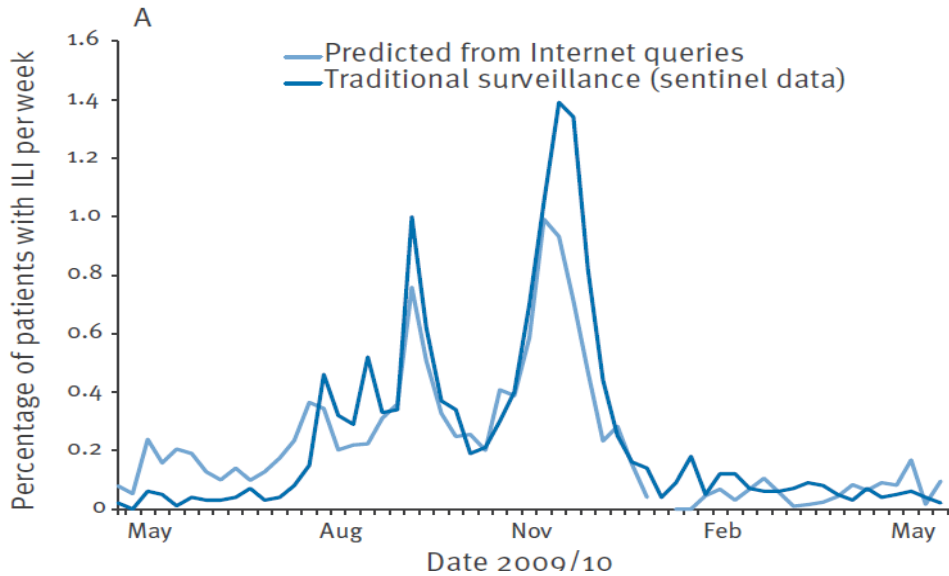


Figura 14: Percentagem semanal de ILI prevista pelas pesquisas efectuadas no sítio sueco <http://www.vardguiden.se> e percentagem obtida através da rede sentinela sueca (Hulth & Rydevik, 2011)

Mais uma vez como é possível verificar no gráfico da figura 14, o sistema com base em pesquisas efectuadas na *Internet* revelou uma aproximação bastante considerável com o sistema de vigilância tradicional sentinela. O sistema de monitorização *online* sueco obteve uma correlação de 0,90 com o sistema sentinela superior à correlação de 0,87 obtida pelo GFT (Hulth & Rydevik, 2011).

Segundo Hulth e Rydevik (2011) os sistemas sentinela podem fornecer dados com atrasos significativos de até 3 semanas. Como tal, os sistemas de monitorização *online* como este, apresentam uma série de vantagens que poderão ser utilizadas para colmatar as limitações da vigilância tradicional. As principais vantagens descritas pelos autores são a automaticidade deste tipo de sistemas, a possibilidade de obtenção de estimativas mais rapidamente que através dos sistemas tradicionais, a não necessidade de deslocação ao médico por parte das pessoas, o baixo custo necessário para a sua manutenção e o facto deste tipo de sistema poder ser adaptado a outras doenças e sintomas.

7. Conclusão

Como visto ao longo deste trabalho, o vírus *Influenza* é responsável por epidemias anuais de gripe, possuindo o mesmo um elevado potencial pandémico devido às constantes mutações e rearranjos que é capaz de efectuar, geralmente de ano para ano, e à falta de imunidade por parte da população às novas estirpes virais.

Todos os anos milhões de pessoas são infectadas por este vírus, a intensidade da infecção viral varia consoante o sistema imunológico do individuo afectado, por este motivo, os chamados grupos de risco apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem complicações associadas ao vírus *Influenza*.

A principal forma de prevenção da infecção e consequentes complicações consiste na vacinação da população, a revisão anual das estirpes constituintes da vacina apresenta um papel fundamental para que seja possível controlar este problema de saúde pública.

Para que seja possível esta revisão são necessários sistemas de vigilância do vírus capazes de detectar essas mesmas alterações bem como identificar surtos e estirpes com potencial epidémico e pandémico. Os sistemas de vigilância não permitem apenas a detecção dessas alterações, pois têm ainda como principais funções a descrição de padrões de doença, a realização de estudos epidemiológicos e o fornecimento de dados e informações, de modo a que seja possível, tanto às autoridades internacionais como nacionais, da área da saúde e governamentais a actuação em termos de saúde pública.

Os sistemas de vigilância tradicionais do vírus *Influenza* são compostos essencialmente por duas componentes. A componente clínica, constituída pelas chamadas redes “Médicos-Sentinela”, que baseiam a sua acção no diagnóstico de doença semelhante ao *Influenza* reportando esses mesmos casos às autoridades de saúde competentes e a componente laboratorial que tem como principal função a confirmação de casos enviados pela rede sentinela.

Apesar dos sistemas de vigilância tradicionais serem o principal método para o controlo epidemiológico de *Influenza*, estes apresentam diversas limitações, como a necessidade de deslocação dos doentes a consultas médicas participantes na rede

sentinela, o intervalo de tempo necessário para a confirmação ou não da infecção e estirpe viral em questão bem como para a recolha de dados, informações e análise dos mesmos, para que seja possível a actuação das autoridades competentes.

Tendo em vista um aumento da qualidade e diminuição das limitações subjacentes à vigilância tradicional começaram então ultimamente, com o desenvolvimento constante das tecnologias informáticas, a surgir novos métodos e formas de vigilância epidemiológica, mais concretamente, os sistemas de monitorização *online*.

A pandemia de H1N1 de 2009 permitiu, analisando retrospectivamente, avaliar o desempenho dos sistemas de vigilância epidemiológica do vírus *Influenza* e identificar as suas principais vantagens e limitações sendo ainda possível inferir, o que correu bem, o que correu mal, o que poderia ter corrido melhor e o que fazer para melhorar os sistemas de vigilância de *Influenza*.

Pela análise dos estudos comparativos dos sistemas durante o período pandémico ficou então claro, que os sistemas de vigilância tradicional são e deverão continuar a ser o principal sistema de vigilância de *Influenza*, pese embora as suas já referidas limitações.

Por sua vez, os sistemas *online* embora apresentam diversas vantagens face aos métodos tradicionais, como a estimativa em tempo real ou quase real da incidência viral, bastante semelhante à obtida de forma tradicional, a não necessidade de deslocação a consulta médica por parte dos indivíduos, o seu baixo custo e manutenção, bem como possíveis aplicações em outras doenças, apresentando também diversas lacunas. Como foi possível verificar pela análise dos gráficos de incidência, em alguns casos, os sistemas *online* sobrestimaram e subestimaram largamente a incidência real obtida pelos métodos tradicionais.

Assim sendo, torna-se evidente que este tipo de sistemas não deverão visar a substituição dos métodos tradicionais de vigilância, devendo ambos funcionar em complementaridade, em contínuo desenvolvimento, para a obtenção de cada vez mais e melhores dados e resultados que permitam um desempenho cada vez melhor dos sistemas de vigilância epidemiológica.

8. Bibliografia

Ahrens, W., & Pigeot, I. (2014). *Handbook of Epidemiology* (2ª Edição). Springer.

Bajardi, P., Vespignani, A., Funk, S., Eames, K. T., Edmunds, W. J., Turbelin, C., ... Paolotti, D. (2014). Determinants of follow-up participation in the internet-based European Influenza surveillance platform Influenzanet. *Journal of Medical Internet Research*, 16(3), e78. doi:10.2196/jmir.3010

Bautista, E., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Harper, S. A., Shaw, M., Uyeki, T. M., ... Nicholson, K. G. (2010). Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 362(18), 1708–19. doi:10.1056/NEJMra1000449

Bouvier, N. M., & Palese, P. (2008). The biology of influenza viruses. *Vaccine*, 26 Suppl 4, D49–53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074182/pdf/nihms71066.pdf>

Briand, S., Mounts, A., & Chamberland, M. (2011). Challenges of global surveillance during an influenza pandemic. *Public Health*, 125(5), 247–56. doi:10.1016/j.puhe.2010.12.007

Brien, S., Kwong, J. C., & Buckeridge, D. L. (2012). The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. *Vaccine*, 30(7), 1255–64. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.089

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. doi:10.1186/1471-2458-14-984

Centers for Disease Control and Prevention. (2012). *The Pink Book: course textbook*. (W. Atkinson, S. Wolfe, & J. Hamborsky, Eds.) (12ª Edição., pp. 151–172). Public Health Foundation. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>

Cohen, J. (2009). Swine flu outbreak. Out of Mexico? Scientists ponder swine flu's origins. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5928), 700–2. doi:10.1126/science.324_700

Cohen, J., & Enserink, M. (2009). Infectious diseases. As swine flu circles globe, scientists grapple with basic questions. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5927), 572–3. doi:10.1126/science.324_572

Córdova-Villalobos, J. A., Sarti, E., Arzoz-Padrés, J., Manuell-Lee, G., Méndez, J. R., & Kuri-Morales, P. (2009). The influenza A(H1N1) epidemic in Mexico. Lessons learned. [Consultado a 10/07/2014]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1478-4505-7-21.pdf>

Cox, N. J., & Subbarao, K. (2000). Global Epidemiology of Influenza: Past and Present. *Annual Review of Medicine*, 51, 407–421. doi:10.1146/annurev.med.51.1.407

Dawood, F. S., Jain, S., Finelli, L., Shaw, M. W., Lindstrom, S., Garten, R. J., ... Uyeki, T. M. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *The New England Journal of Medicine*, 360(25), 2605–15. doi:10.1056/NEJMoa0903810

De Lange, M. M. a, Meijer, A., Friesema, I. H. M., Donker, G. a, Koppeschaar, C. E., Hooiveld, M., ... van der Hoek, W. (2013). Comparison of five influenza surveillance systems during the 2009 pandemic and their association with media attention. *BMC Public Health*, 13, 881. doi:10.1186/1471-2458-13-881

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. doi:10.1371/journal.pone.0073675

Direcção-Geral da Saúde. (2006). Recomendações para o uso de agentes antivirais no tratamento e profilaxia de infecções por vírus da gripe A(H5N1), 1–6. Disponível em: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/gah7-profissionais-de-saude-170206-recomendacoes-para-o-uso-de-agentes-antivirais-no-tratamento-e-profilaxia-de-infecoes-por-virus-da-gripe-ah5n1.aspx>

Direcção-Geral da Saúde. (2009). Campanha de vacinação contra a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1)2009. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/introducao-ao-estudo-da-gripe.aspx>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2010). *The 2009 A(H1N1) pandemic in Europe*. Stockholm. doi:10.2900/35415

Fineberg, H. V. (2014). Pandemic preparedness and response - lessons from the H1N1 influenza of 2009. *The New England Journal of Medicine*, 370(14), 1335–42. doi:10.1056/NEJMra1208802

Garcia, A. C., Correia, A. M., Diniz, A., Miranda, A. M., Rascoa, C. L., Pinheiro, C. D., ... Lago, R. (2008). *Pandemia de Gripe: plano de contingência nacional do sector da saúde para a pandemia de gripe* (2.^a edição., p. 296). Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: <http://www.centroatlantico.pt/titulos/ciencia/imagens/excerto-livro-ca-pandemiadegripe.pdf>

Garten, R. J., Davis, C. T., Russell, C. a, Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., ... Cox, N. J. (2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5937), 197–201. doi:10.1126/science.1176225

George, F. (2006). Introdução ao estudo da gripe. *Direcção Geral Da Saúde, Lisboa, V*, 1–15. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i007724.pdf>

George, F., Leça, A., Diniz, A., Rodrigues, B., Gomes, C. O., Sena, C., ... Gomes, S. (2010). *Relatório da Pandemia da Gripe em Portugal 2009* (Vol. 2009, pp. 1–133).

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), 1012–4. doi:10.1038/nature07634

Girard, M. P., Tam, J. S., Assossou, O. M., & Kieny, M. P. (2010). The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine*, 28(31), 4895–902. doi:10.1016/j.vaccine.2010.05.031

Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). (s.d.). [Consultado a 10/08/2014]. Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/

Gonçalves, P., Pechirra, P., Conde, P., Guiomar, R., & Nunes, B. (2012). *Programa Nacional de Vigilância da Gripe-Relatório da Época 2010/2011*. Disponível em: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1009/1/Relatorio_PNVG_2010-2011.pdf

Google Tendências da Gripe. (2014). [Consultado a 4/10/2014]. Disponível em: <http://www.google.org/flutrends/>

Gripenet. (2014). Sobre o Gripenet. [Consultado a 14/05/2014]. Disponível em: <http://www.gripenet.pt/pt/projeto/>

Guiomar, R., Nunes, B., & Gonçalves, P. (2010). *A Gripe em Portugal nas épocas 2008/2009 e 2009/2010 - Relatório do Programa Nacional de Vigilância da Gripe* (p. 61). Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/728>

Hulth, A., & Rydevik, G. (2011). Web query-based surveillance in Sweden during the influenza A(H1N1)2009 pandemic, April 2009 to February 2010. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 16(18), 1–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586265>

Kang, M., Zhong, H., He, J., Rutherford, S., & Yang, F. (2013). Using Google Trends for Influenza Surveillance in South China. *PLoS ONE*, 8. doi:10.1371/journal.pone.0055205

Kerkhove, M. D. Van, Vandemaele, K. A. H., Shinde, V., Jaramillo-gutierrez, G., Kouk-, A., Donnelly, C., ... Haas, W. (2009). Risk factors for severe outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) infection: *PLoS Medicine*.

Khandaker, G., Dierig, A., Rashid, H., King, C., Heron, L., & Booy, R. (2011). Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5(3), 148–56. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00199.x

- Kilbourne, E. D. (2006). Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging Infectious Diseases*. doi:10.3201/eid1201.051254
- Lagacé-Wiens, P. R. S., Rubinstein, E., & Gumel, A. (2010). Influenza epidemiology--past, present, and future. *Critical Care Medicine*, 38(4 Suppl), e1–9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cbaf34
- McHardy, A. C., & Adams, B. (2009). The role of genomics in tracking the evolution of influenza A virus. *PLoS Pathogens*. doi:10.1371/journal.ppat.1000566
- McIver, D. J., & Brownstein, J. S. (2014). Wikipedia usage estimates prevalence of influenza-like illness in the United States in near real-time. *PLoS Computational Biology*, 10(4), e1003581. doi:10.1371/journal.pcbi.1003581
- Milinovich, G. J., Williams, G. M., Clements, A. C. a, & Hu, W. (2014). Internet-based surveillance systems for monitoring emerging infectious diseases. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(2), 160–8. doi:10.1016/S1473-3099(13)70244-5
- Neumann, G., Noda, T., & Kawaoka, Y. (2009). Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 459(7249), 931–939. doi:10.1038/nature08157.Emergence
- Nicholson, K. G., Wood, J. M., & Zambon, M. (2003). Influenza. *Lancet*, 362(9397), 1733–45. doi:10.1016/S0140-6736(03)14854-4
- 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), e1003256. doi:10.1371/journal.pcbi.1003256
- Ortiz, J. R., Sotomayor, V., Uez, O. C., Oliva, O., Bettels, D., McCarron, M., ... Mounts, A. W. (2009). Strategy to enhance influenza surveillance worldwide. *Emerging Infectious Diseases*, 15(8), 1271–8. doi:10.3201/eid1508.081422

Paolotti, D., Carnahan, a, Colizza, V., Eames, K., Edmunds, J., Gomes, G., ... Vespignani, a. (2014). Web-based participatory surveillance of infectious diseases: the Influenzanet participatory surveillance experience. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(1), 17–21. doi:10.1111/1469-0691.12477

Porta, M. (2014). *Dictionary of Epidemiology*. (S. Greenland, M. Hernán, I. Dos Santos Silva, & J. M. Last, Eds.) (6ª Edição). Oxford University Press.

Portuguese Laboratory Network for the Diagnosis of Influenza Infection. (2012). *Contribution of the Portuguese Laboratory Network for the Diagnosis of Influenza A (H1N1)pdm09 Infection during the 2009/2010 and 2010/2011 influenza seasons. Euro surveill* (Vol. 17, pp. 1–10). Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/986>

Public Health Agency of Canada. (2011). Influenza virus type A. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-a-eng.php>

Puig-Barberà, J. (2011). 2010-2011 influenza seasonal vaccine, preliminary mid-season effectiveness estimates: reason for concern, confounding or are we following the right track? *Euro Surveill: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 16(11). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435331>

Qu, Y., Zhang, R., Cui, P., Song, G., Duan, Z., & Lei, F. (2011). Evolutionary genomics of the pandemic 2009 H1N1 influenza viruses (pH1N1v). *Virology Journal*, 8, 250. doi:10.1186/1743-422X-8-250

Salathé, M., Bengtsson, L., Bodnar, T. J., Brewer, D. D., Brownstein, J. S., Buckee, C., ... Vespignani, A. (2012). Digital epidemiology. *PLoS Computational Biology*, 8(7), e1002616. doi:10.1371/journal.pcbi.1002616

Schnitzler, S. U., & Schnitzler, P. (2009). An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review. *Virus Genes*, 39(3), 279–92. doi:10.1007/s11262-009-0404-8

Smith, G. J. D., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S. J., Worobey, M., Pybus, O. G., ... Rambaut, A. (2009). Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 459(7250), 1122–5. doi:10.1038/nature08182

Stephenson, I., & Zambon, M. (2002). The epidemiology of influenza. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 52(5), 241–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181371>

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. doi:10.1186/1471-2458-10-650

Uyeki, T. (2009). Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *The New England Journal of Medicine*, 361(23), e110. doi:10.1056/NEJMopv0910738

Van Noort, S. P., Muehlen, M., Rebelo de Andrade, H., Koppeschaar, C., Lima Lourenço, J. M., Gomes, M. G. M., & Noort, S. Van. (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), E5–6. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/17991409>

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. doi:10.1371/journal.pone.0064156

Van-Tam, J., & Sellwood, C. (2009). *Introduction to pandemic influenza* (1ª Edição). CABI.

Webb, P., & Bain, C. (2010). *Essential epidemiology: an introduction for students and health professionals* (2ª Edição). Cambridge University Press.

Webster, D., Li, Y., Bastien, N., Garceau, R., & Hatchette, T. F. (2011). Oseltamivir-resistant pandemic H1N1 influenza. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 183(7), E420–2. doi:10.1503/cmaj.100313

Webster, R. G., Monto, A. S., Braciale, T. J., & Lamb, R. A. (2013). *Textbook of Influenza* (2ª Edição). John Wiley & Sons.

WHO. (2011). WHO global technical consultation: global standards and tools for influenza surveillance. World Health Organization. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HSE_GIP_2011.1_eng.pdf?ua=1

WHO | Influenza (Seasonal). (2014). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

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. doi:10.1186/1742-7622-11-7

World Health Organization. (2009a). Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. [Consultado a 7/07/2014]. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf?ua=1

World Health Organization. (2009b). Global Surveillance during an Influenza Pandemic. [Consultado a 8/07/2014]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/global_pandemic_influenza_surveillance_apr09.pdf

Yin, J. K., Khandaker, G., Rashid, H., Heron, L., Ridda, I., & Booy, R. (2011). Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5(5), 299–305. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00229.x

Zhang, Y., Lopez-Gatell, H., Alpuche-Aranda, C. M., & Stoto, M. a. (2013). Did advances in global surveillance and notification systems make a difference in the 2009 H1N1 pandemic?-a retrospective analysis. *PloS One*, 8(4), e59893. doi:10.1371/journal.pone.0059893