

Estudo da ocorrência de meningite meningocócica em região meridional do Brasil, de 1974 a 1980, utilizando o modelo ponto evento*

The occurrence of meningococcal meningitis in a Southern region of Brazil, from 1974 to 1980, a point event model study

David Sérgio Adães de Gouvêa**, Flávio Fonseca Nobre***

GOUVÊA, D. S. A. & NOBRE, F.F. Estudo da ocorrência de meningite meningocócica em região meridional do Brasil, de 1974 a 1980, utilizando o modelo ponto evento. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 25:103-11, 1991. Técnicas de estatística descritiva e métodos do modelo ponto evento foram utilizados para estudar-se séries temporais de meningite meningocócica de 100 municípios do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 1974 a 1980. Os dados foram separados por estado epidemiológico (epidemia ou endemia), e agregados em 5 grupos segundo as populações municipais. O número de casos notificados semanalmente da moléstia foram analisados através dos coeficientes de incidência, visando o estudo de limiares epidêmicos para o Estado. Os intervalos de tempo entre os eventos foram analisados pelas suas funções de densidade de probabilidade e das funções de densidade esperada, visando a estudar o relacionamento e a dependência entre os eventos. A análise dos limiares epidêmicos sugere que não deva ser utilizado um único valor de limiar, para detecção de surtos da moléstia para todo o Estado. A função de densidade esperada, analisada através de comparações entre os dados para o estado epidêmico e para o estado endêmico, sugere que os eventos dos estados epidêmicos apresentem-se correlacionados, com indicação de dependência entre aqueles separados até 14 semanas. Para o estado endêmico não foram encontradas correlações significativas, utilizando-se como modelo de base o embaralhamento da ordem dos intervalos originais.

Descritores: Meningite meningocócica, epidemiologia. Interpretação estatística de dados.

Introdução

A doença meningocócica é uma moléstia de distribuição universal, que se transmite através do contágio de gotículas de muco e saliva infectadas pela bactéria *Neisseria meningitidis* (meningococo). Esta moléstia pode deixar seqüelas neurológicas graves como cegueira, paralisias, lesões cerebrais e medulares e morte, ocorrendo principalmente em indivíduos mais jovens. A doença pode manifestar-se de duas formas: meningococemia e meningite meningocócica.

A doença não é altamente contagiosa⁶ mas, considerando-se as seqüelas neurológicas resultantes, é de interesse o desenvolvimento de um sistema de detecção de surtos desta moléstia, baseado em dados semanais ou mensais, que possa ser utilizado pelas autoridades sanitárias para controle da

evolução de possíveis surtos.

Diversos trabalhos têm sido realizados com interesse de elaborar modelos de detecção de surtos epidêmicos. Em geral os procedimentos de monitoração epidemiológica são realizados a partir de um nível crítico, denominado limiar epidêmico, baseado na teoria de cartas de controle para produção industrial^{4, 9}. Peltola e col.⁸ sugerem uma metodologia baseada na distribuição estatística do número de casos da moléstia por faixa etária, uma vez que o número de indivíduos acometidos pela enfermidade, com idades superiores a 4 anos, parece aumentar nas epidemias^{5, 8}.

O objetivo do presente trabalho é estudar as características básicas das séries históricas de dados de meningite meningocócica para os estados epidêmicos e não epidêmicos (considerados endêmicos), procurando analisar a possibilidade da existência de estruturas dos processos fundamentais de geração de dados, que possam ser utilizadas para elaboração de um modelo para detecção de surtos da moléstia.

Material

Foram utilizadas séries históricas do número de casos de meningite meningocócica notificados semanalmente para 100 municípios do Estado do

* Trabalho apresentado no XI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, São Paulo, SP, 1989.

** Departamento de Circuitos Elétricos da Faculdade de Engenharia da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG - Brasil.

*** Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRRJ, Centro de Tecnologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 1974 a 1980, totalizando 7 anos (364 semanas), e séries históricas dos valores populacionais para os referidos municípios, no mesmo período. Os dados da doença foram obtidos na Unidade de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente daquele Estado, e os dados populacionais foram extraídos do Anuário Estatístico do Rio Grande do Sul¹.

Todos os dados foram organizados em arquivos magnéticos e processados utilizando microcomputadores de 16 bits do programa de Engenharia Biomédica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, e do Laboratório de Microcomputação

(Labmicro) da Faculdade de Engenharia da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

Pré-processamento de dados

Historicamente sabe-se que ocorreu em todo o Brasil uma epidemia da doença meningocócica tipos A e C, delimitada pelo Ministério da Saúde³, entre 1971 e 1975. Esta epidemia está refletida na morfologia dos dados das séries temporais, que foram analisadas inicialmente por inspeção visual e cujos exemplos podem ser vistos na Fig. 1. Observa-se que algumas séries apresentam grande va-

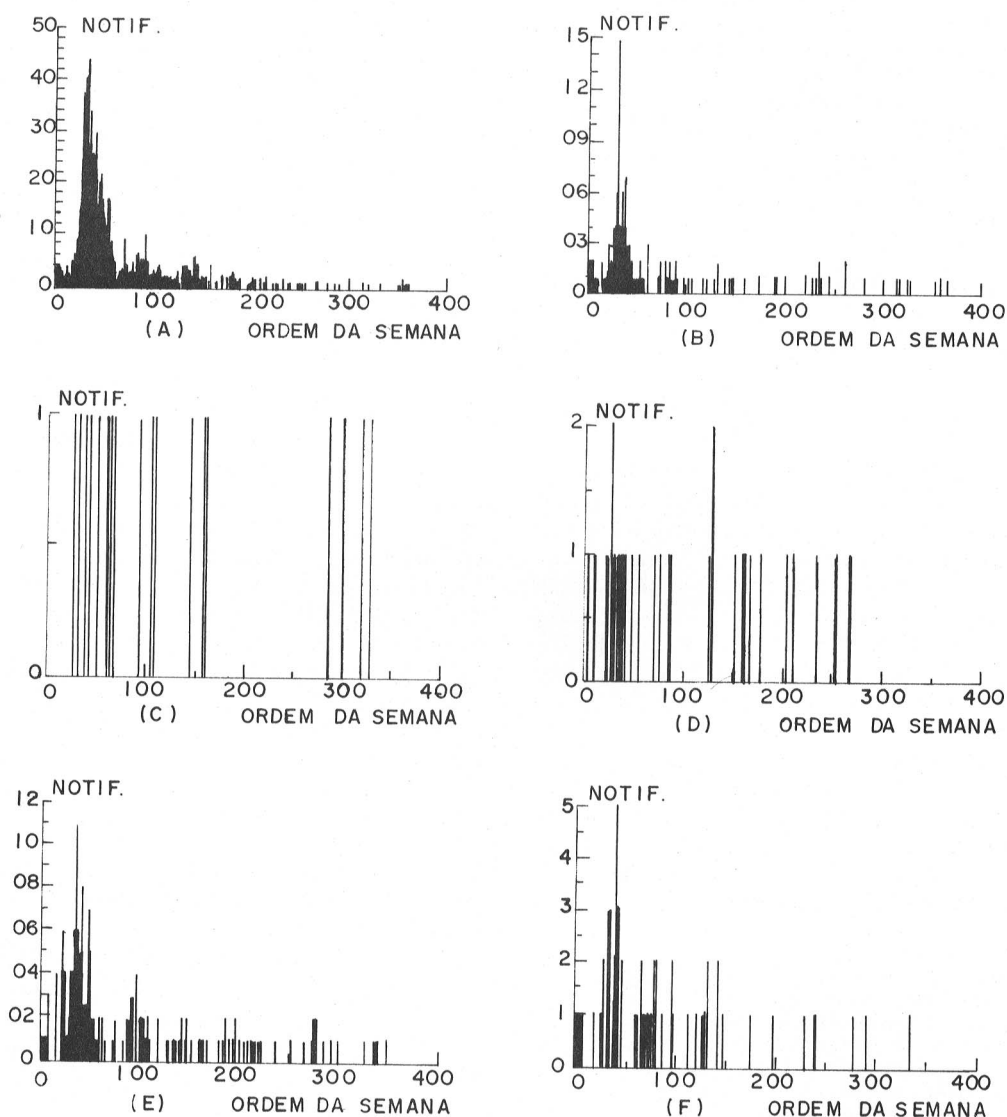


Figura 1. Séries temporais de meningite meningocócica (1974 a 1980). a) Porto Alegre, b) Novo Hamburgo, c) Três Passos, d) São Sebastião do Cai, e) Caxias do Sul (Estado do Rio Grande do Sul), f) Santa Cruz do Sul.

riabilidade da amplitude do sinal nos anos iniciais enquanto que outras, para este mesmo período, apresentam variações na frequência de ocorrências de casos da moléstia. Esta variabilidade parece estar relacionada à densidade populacional, uma vez que aglomerações de grande número de habitantes podem fornecer ao germe ambiente propício ao desenvolvimento de surtos epidêmicos.

As séries apresentam dois estados epidemiológicos: um epidêmico e outro não-epidêmico (ou endêmico), que se caracterizam pela vigência de processos distintos de geração de dados. A análise desses processos poderá esclarecer aspectos concernentes à evolução dos surtos epidêmicos, possibilitando a elaboração de modelos de detecção de possíveis epidemias. Dois aspectos foram destacados: 1º) a variabilidade da amplitude do sinal que será analisada por estatística descritiva da taxa de incidência da doença por 100.000 habitantes, e 2º) a variabilidade da frequência de ocorrências de casos da moléstia analisada por meio da metodologia do processo ponto evento.

A divisão das séries, em seus estados epidêmicos e endêmicos, foi realizada utilizando-se a delimitação do Ministério da Saúde, no ano de 1975, como término da epidemia em todo o território nacional. Tal delimitação é uma aproximação da situação geral, que não considera as características regionais do país, as frentes de onda epidêmicas e a evolução dos surtos. Entretanto, foi utilizada visando reduzir a introdução de erros de características subjetivas, os quais poderiam ocorrer mediante uma delimitação baseada em inspeções visuais.

A variabilidade da amplitude do sinal geralmente é analisada pela utilização de coeficientes de incidência dos dados normalizados pela população. Esta normalização pressupõe um relacionamento entre o número de casos ocorridos da moléstia e a população municipal susceptível.

Com a finalidade de desenvolver o procedimento citado foram analisados os coeficientes de correlação de postos de Spearman¹² para o número de casos anuais da moléstia em relação à população municipal anual total, para os 7 anos em questão. Este coeficiente de correlação baseia-se na diferença entre os postos atribuídos a duas seqüências de variáveis sobre as quais se deseja saber o grau de relacionamento. Uma das seqüências é ordenada de forma crescente (ou decrescente) e os postos comparados após ordenação. A hipótese nula (H_0) corresponde ao não relacionamento entre as variáveis. Uma grande diferença entre os postos implica um pequeno coeficiente de correlação, que pode indicar o não relacionamento entre as variáveis¹².

O teste sobre este relacionamento permitiu rejeitar a hipótese nula ao nível de significância de 0,01. Assim podemos considerar relacionadas as

variáveis em questão e utilizar as populações municipais para normalizar os dados das séries temporais, que foram então estudadas utilizando-se séries de coeficientes de incidência da doença para 100.000 habitantes.

O interesse, no estudo da variabilidade da amplitude do sinal, era a análise de uma variável que pudesse ser utilizada para monitoração das características epidemiológicas desta doença, para o Estado do Rio Grande do Sul. Os valores das notificações de casos semanais eram pequenos principalmente nos estados endêmicos. Desta forma, optou-se por agregar os dados em grupos de municípios que apresentassem características similares, tendo sido utilizado para isto a variação das características populacionais.

A divisão de Municípios em grupos foi realizada da seguinte forma:

Grupo	Nº de Municípios	Características do grupo
0	100	todos os municípios
1	1	apenas o município da Capital do Estado
2	8	população acima de 100.000 hab. (exceto o município da Capital)
3	21	população entre 50.000 e 100.000 habitantes
4	70	população abaixo de 50.000 habitantes

Análise e discussão sobre a amplitude dos dados

Um processo alcatório de eventos $\{X(t)\}$ é caracterizado por uma função de densidade de probabilidade (f_{dp}) determinada, através da qual é possível estabelecer-se limites de confiança, superior e inferior, de forma que grande parte dos dados estejam contidos entre eles. A f_{dp} para a amplitude dos dados de um processo endêmico pode ser utilizada para obter-se um limite superior denominado limiar epidêmico. Este limiar é usado no processo de monitoração dos dados pelo sanitarista, que analisa eventuais alterações, isto é, mudanças no estado epidemiológico de endemia para epidemia.

Séries temporais de coeficientes de incidência geralmente são analisadas através de um limiar epidêmico (nível de detecção de surtos) calculados a partir da distribuição dos dados. A análise das séries temporais das notificações de casos da doença mostrou que 83,24% das semanas dos períodos epidêmicos bem como 96,46% das semanas dos períodos endêmicos não apresentavam notificações (o que significa número de casos da

moléstia igual a zero). A utilização desses dados para cálculo da média e do desvio padrão amostrais implicaria a obtenção de pequenos valores para os parâmetros citados. Desta forma, a comparação entre um coeficiente de incidência e o limiar epidêmico para uma notificação de um caso da doença poderia sugerir a indicação de processo epidêmico, sendo entretanto uma indicação falsa. Assim, foram computadas apenas as semanas com notificações diferentes de zero.

As distribuições de frequências dos coeficientes de incidência, para as semanas cujas notificações foram diferentes de zero, por estado epidemiológico e grupos, não se assemelham a distribuições estatísticas conhecidas. Desta forma, a caracterização do limiar epidêmico toma como base a desigualdade de Tchebycheff⁷ escrita na equação (1).

$$P (|x - \mu| \geq k \sigma) \leq \frac{1}{k^2} \quad (1)$$

onde μ e σ são respectivamente a média e o desvio padrão da população, que são estimados através de \bar{X} e S , respectivamente a média e o desvio padrão amostrais.

Para um nível de significância $p = 0,10$ obtemos $k = 3,16$ o que nos permite calcular o limite superior (limiar epidêmico) em:

$$LE = \bar{X} + 3,16 S \quad (2)$$

considerando como zero o limite inferior.

Os limiares epidêmicos, obtidos a partir dos coeficientes de incidência dos estados endêmicos, poderiam ser utilizados como limites para monitoração do processo de geração dos dados. Estes limiares epidêmicos, assim como as médias e os desvios padrão, podem ser vistos na Tabela, onde se observa, pela comparação dos valores das médi-

Tabela. Médias, desvios e valores limites superiores, por grupo, baseado nos dados dos períodos endêmicos.

Grupo	Estado Epidêmico		Estado Endêmico		Lsup **
	\bar{X}^*	S^*	\bar{X}^*	S^*	
0	4,05	4,60	2,15	2,89	11,28
1	0,88	0,99	0,14	0,09	0,42
2	1,65	1,60	0,71	0,26	1,53
3	2,31	1,55	1,53	0,62	3,49
4	6,28	5,55	4,40	4,05	17,20

\bar{X} Média - casos por 100.000 habitantes, S - desvio padrão.

* Valores calculados para os coeficientes de incidência diferentes de zero.

** Limite superior (Lsup) = Limiar epidêmico

as e desvios padrão para os diversos grupos no estado epidêmico e o limite superior do grupo 0, que a utilização deste limiar não possibilita uma detecção eficaz das epidemias dos grupos. Tal fato sugere a necessidade da manutenção de grupos municipais específicos com limiares epidêmicos próprios, evitando a utilização de índices que possam prejudicar o procedimento de monitoração epidemiológica.

Análise e discussão sobre a inter-relação entre eventos

Para a metodologia ponto evento a variável de interesse é o intervalo de tempo entre os eventos, de forma a permitir a análise da correlação existente entre eles¹⁰.

Um processo aleatório de eventos $\{X(t)\}$, de uma variável aleatória discreta $x(t)$, define uma seqüência de intervalos T_1, T_2, \dots, T_n que constituem o processo $\{T\}$. Este processo pode ser considerado um sinal transformado do sinal original, e pode ser utilizado para análise da inter-relação entre os eventos. Este relacionamento é estudado a partir de estatísticas sobre os intervalos, como as Funções de Densidade de Probabilidade (fdp) e a Função de Densidade Esperada (fde).

As fdps são obtidas para os intervalos escalonados da 1ª à "n"-ésima ordem. O procedimento do escalonamento dos intervalos é realizado a partir do agrupamento de "n" intervalos sucessivos para a geração de um novo intervalo. Um esboço desse procedimento pode ser visto na Fig. 2, onde observa-se a seqüência de intervalos escalonados de 1ª a 4ª ordens, que compõem os processos $\{_1T\}$, $\{_2T\}$, $\{_3T\}$ e $\{_4T\}$, respectivamente.

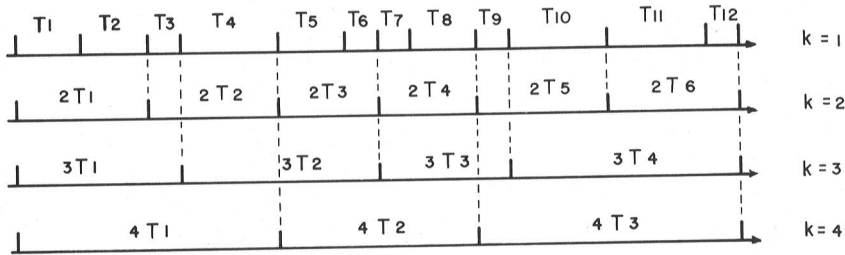
No procedimento de escalonamento os intervalos são agrupados sem superposição. O processo $\{_1T\}$ é composto pelos intervalos do processo $\{X(t)\}$ original. O processo $\{_2T\}$, escalonado de 2ª ordem, é composto pelos intervalos $_2T_1, _2T_2, _2T_3, \dots$ que podem ser calculados a partir da equação (3) sendo: $_2T_1 = T_1 + T_2, _2T_2 = T_3 + T_4, \dots$ Os intervalos do processo $\{_3T\}$ são obtidos através da mesma equação sendo: $_3T_1 = T_1 + T_2 + T_3, _3T_2 = T_4 + T_5 + T_6, \dots$ e assim sucessivamente para todos os processos de intervalos escalonados. O processo obtido por escalonamento de "n"-ésima ordem é composto pelos intervalos $_nT_1, _nT_2, _nT_3, \dots$ sendo cada um deles a soma de "n" intervalos sucessivos do processo $\{T\}$ original.

$${}_kT_i = \sum_{j=0}^{k-1} (T_{z+j}), \quad z=(i-1)k+1, \quad 1, 2, \dots, n \quad (3)$$

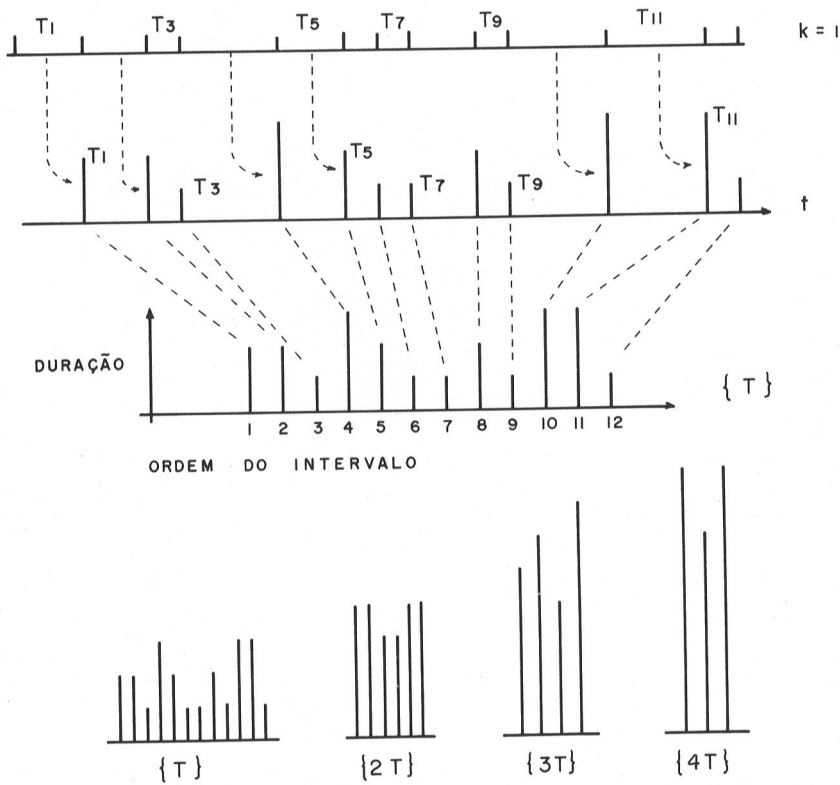
O modelo básico do método ponto evento é um processo de geração de eventos aleatórios com distribuição de Poisson, onde os intervalos escalonados de primeira ordem têm distribuição exponencial e os intervalos escalonados de ordens superiores têm distribuição gama com as respectivas ordens^{7,10,11}. Desta forma, se as distribuições dos intervalos escalonados de 1ª, 2ª, ..., "n"-ésima ordens forem exponencial e gama das respectivas

ordens os eventos terão distribuição aleatória tipo Poisson, indicando a ausência de restrições (dependência entre as ocorrências dos eventos).

Espera-se que, em um processo epidêmico, a transmissibilidade da moléstia auxiliada pelas características patogênicas do germe e pela susceptibilidade da população determine um processo não aleatório. Os eventos deveriam ser relacionados, sugerindo a existência de restrições no processo e



(a)



(b)

Figura 2. a) Esboço do procedimento de escalonamento de intervalos de 1ª a 4ª ordens. b) Obtenção dos processos escalonados $\{T\}$, $\{2T\}$, $\{3T\}$ e $\{4T\}$.

a presença de estruturas a se manifestarem nas fdps. Para os endêmicos, entretanto, é esperada uma distribuição aleatória de eventos, que deveriam ter um relacionamento fraco, sugerindo a ausência de estruturas nas fdps.

As fdps dos intervalos escalonados de primeira ordem e ordens superiores não se assemelharam a distribuições exponenciais e gamas, respectivamente, como podem ser observadas na Fig. 3, para o grupo O. Foram realizados testes de aderência¹² (χ^2

e Kolmogorov-Smirnov) para os diversos grupos e estados epidemiológicos, onde ambos os testes permitiram a rejeição da hipótese nula (H_0) de que os intervalos escalonados de primeira ordem tivessem distribuição exponencial, ao nível de significância de 0,05. Desta forma, os eventos não possuem distribuição de Poisson. Tal resultado era esperado para os estados epidêmicos; para o estado endêmico, entretanto, era esperada uma distribuição aleatória de eventos, e, embora possa excluir-se a

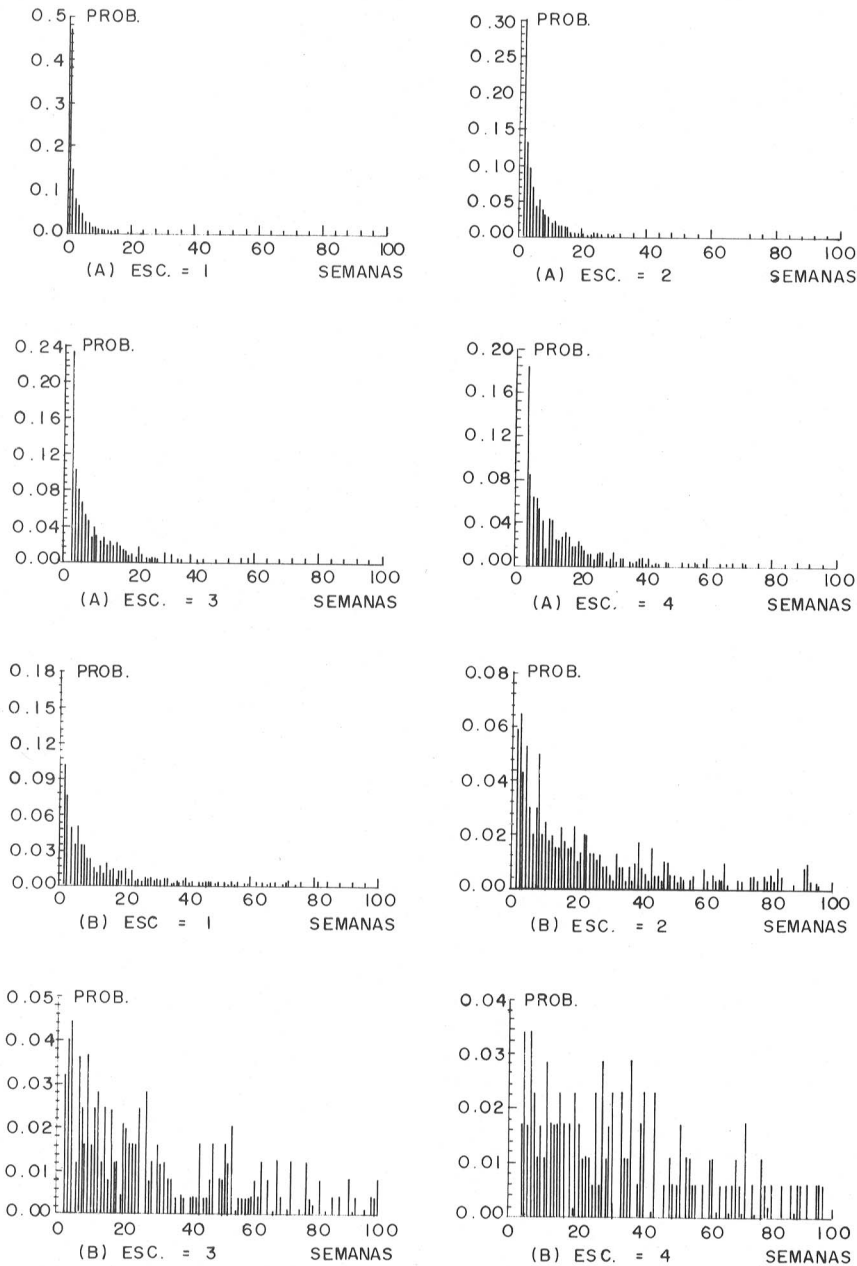


Figura 3. Funções de Densidade de Probabilidade para intervalos escalonados de 1^a a 4^a ordens para o grupo O. a) Estado Epidêmico b) Estado Endêmico

hipótese da distribuição de Poisson, o processo pode seguir ainda algum outro modelo alcatório estacionário. Uma melhor caracterização da diferença no processo de geração de casos entre os estados epidêmico e endêmico pode ser obtido considerando-se a função de autocorrelação entre eventos. A análise desta função para o caso endêmico pode confirmar a ausência de restrições, isto é, a característica não identificada pelo modelo de Poisson.

A função de autocorrelação de eventos $n_c(\tau)$, vista na equação (4), pode ser interpretada como uma probabilidade condicional de ocorrer um evento em um intervalo $(t + \tau, t + \tau + \Delta t)$, tendo ocorrido um evento em t ^{2, 10, 11}.

$$n_c(\tau) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{prob}(\text{evento em } (t + \tau, t + \tau + \Delta t) / \text{evento em } t)}{\Delta t} \quad \dots (4)$$

A estimativa da fde é obtida através do somatório de Funções de Densidade de Probabilidade dos intervalos escalonados de 1ª, 2ª, 3ª, "n" - ésima ordens, como pode ser visto na equação (5).

$$n_c(\tau) = fdp_1(T) + fdp_2(T) + \dots + fdp_n(T) \quad (5)$$

Pela fde podemos analisar os coeficientes de correlação entre um evento já ocorrido e outro que acontecerá em um intervalo de tempo τ após o primeiro, interpretado como probabilidade condicional de ocorrência de eventos.

As restrições existentes entre os eventos manifestam-se através da duração e ordenação relativa dos intervalos de tempo. Comparações das morfologias das fdes do processo original e de um processo cujas ordens dos intervalos primitivos tenham sido embaralhadas aleatoriamente podem confirmar ou não a hipótese quanto a ausência de restrições. O embaralhamento das ordens dos intervalos deverá destruir as informações relativas às restrições existentes no processo original, produzindo uma nova seqüência de intervalos que deverão ser independentes¹⁰.

As Funções de Densidade Esperada para os diversos grupos e estados epidemiológicos, até a 50ª semana, podem ser vistas na Fig. 4. Pela comparação visual pode-se observar que os coeficientes de correlação para os estados epidêmicos são

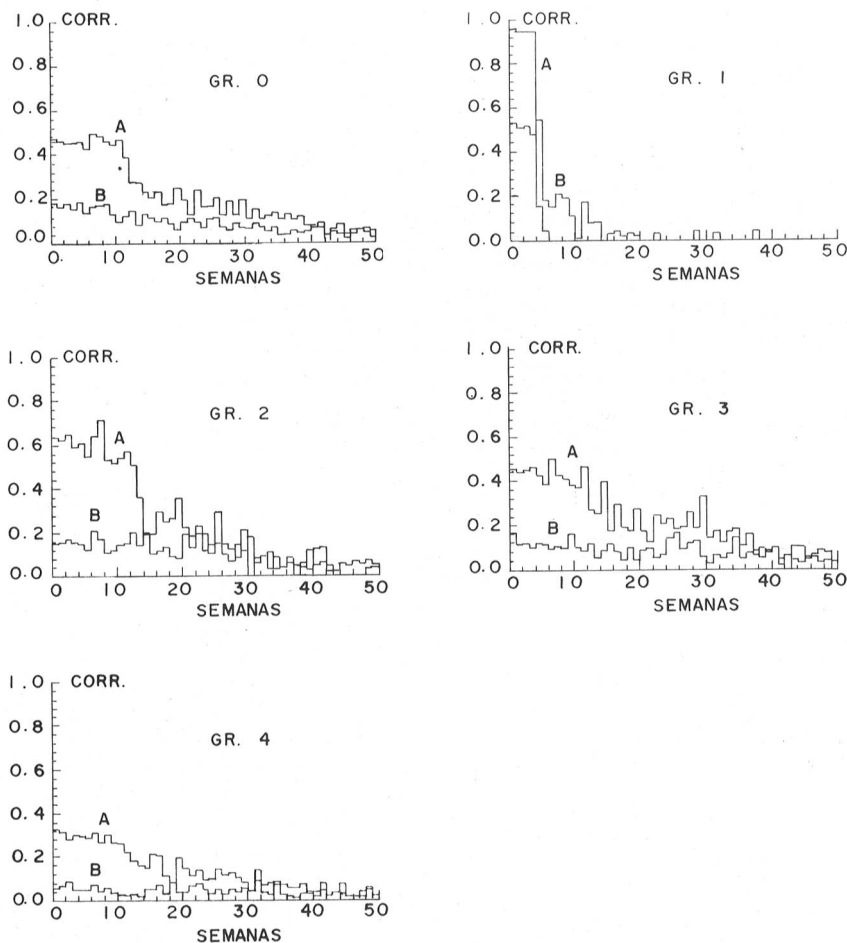


Figura 4. Funções de Densidade Esperada para os estados epidêmicos (A) e endêmicos (B) dos grupos 0 a 4.

maiores que os encontrados para os estados endêmicos, entre a primeira e a 14ª semanas aproximadamente, o que indica a existência de restrições a se manifestarem no processo epidêmico de forma mais intensa.

Na Fig. 5 observa-se as comparações entre os coeficientes de correlação dos sinais originais e dos sinais cujas posições dos intervalos primitivos foram alteradas aleatoriamente (fde e fdc^T), para os estados endêmicos. Os resultados indicam a ausência de alterações entre as morfologias do modelo aleatório e dos dados reais. Isto sugere que o processo de geração dos dados

neste caso possa ser interpretado como um processo aleatório.

O grupo 1, composto pelo Município de Porto Alegre, apresenta altos valores de correlação, seja para o estado epidêmico como para o endêmico. Tal fato deve-se ao grande número de intervalos iguais a uma semana (uma alta frequência de ocorrências de casos como pode ser visto na Fig. 1-a). Em séries temporais semelhantes às do grupo 1 a metodologia do processo ponto evento não é aplicável, a menos que seja utilizado um valor mínimo do número de casos para processamento dos eventos (2 ou 3 casos por exemplo).

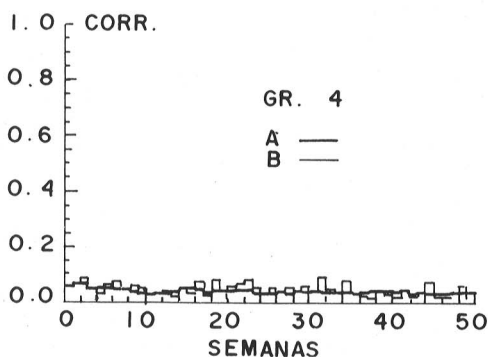
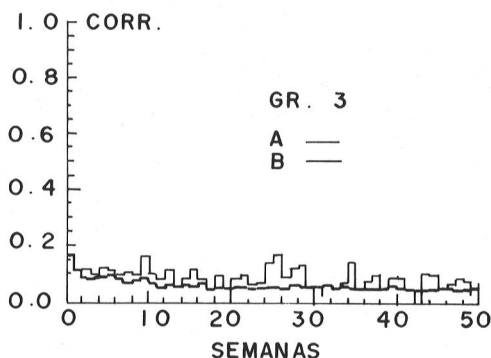
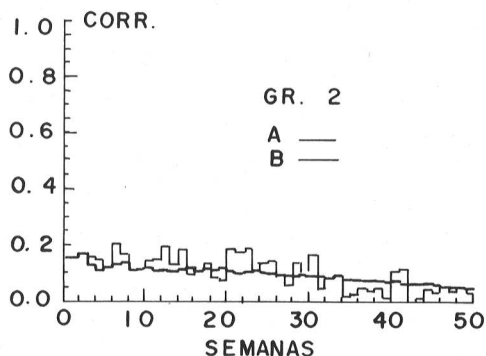
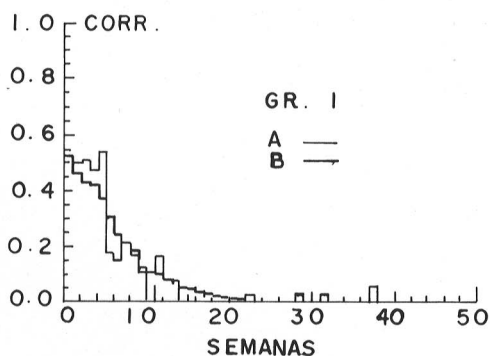
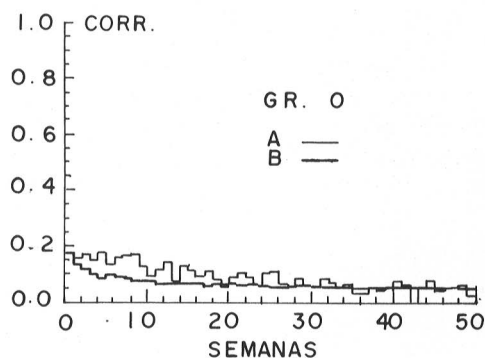


Figura 5. Funções de Densidade Esperada Reais (A) e para os intervalos embaralhados aleatoriamente (B), para os estados endêmicos dos grupos 0 a 4.

Conclusões

A análise da variabilidade da amplitude dos coeficientes de incidência sugeriu a necessidade de utilização de vários limiares epidêmicos. Cada limiar seria utilizado para um conjunto de municípios com características similares, uma vez que o limiar epidêmico de um grupo pode não detectar as alterações de um processo epidemiológico (surtos epidêmicos) para outros grupos.

A análise da inter-relação entre os casos da moléstia (eventos) evidenciou a existência de estruturas e dependências, para os estados epidêmicos, para eventos separados até 14 semanas aproximadamente. As comparações entre as funções de autocorrelação dos dados originais para o estado endêmico e do modelo com intervalos cujas ordens foram embaralhadas aleatoriamente sugeriu que este processo deva ser considerado aleatório, apesar de não ter uma distribuição de Poisson.

A diferença observada entre as fdes dos processos epidêmicos e endêmicos destaca-se entre a primeira e 14^a semanas, a partir da qual os sinais aparentemente superpõem-se. Este valor, limite de correlação entre semanas, poderia ser utilizado para monitoração de processos epidêmicos, considerando-se o intervalo de tempo como variável de controle para deflagração de surtos. Os limiares epidêmicos obtidos para os grupos poderiam ser utilizados de forma associada com as informações sobre as correlações entre os eventos, a partir de um procedimento de monitoração misto: amplitude-frequência.

Agradecimentos

À Unidade de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, pelo fornecimento dos dados, e à Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsas de estudo.

GOUVÊA, D.S.A. & NOBRE, F. F. [The occurrence of meningococcal meningitis in a Southern region of Brazil, from 1974 to 1980, a point event model study]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 25:103-11 - , 1991. Descriptive statistical techniques and point event model methods were used to investigate the temporal series of cases of meningococcal meningitis which occurred in 100 municipalities in the Rio Grande do Sul State, Brazil, during the period 1974 -1980. The data were grouped by epidemiological state (epidemic or endemic), and separated into 5 groups according to the municipal population. The number of cases of the disease notified weekly was analysed by means of incidency coefficients, with

the purpose of studying the epidemic threshold for the state. The time interval between events was analysed in the light of their probability density functions and expected density functions, with the objective of studying the relationship and dependences among events. The analysis of the epidemic threshold suggests that there should not be only one threshold value for detection of outbreak of the disease throughout the state. Analysis of the expected density function extracted from inter-event intervals of the epidemic state showed a correlational structure indicating dependence between events occurring up to 14 weeks apart. No significant correlation for the endemic state, taking as reference model the shuffled version of the original intervals, was observed.

Keywords: Meningitis, meningococcal, epidemiology. Data interpretation, statistical.

Referências Bibliográficas

1. ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO RIO GRANDE DO SUL 1972-75. Aspectos geopolíticos, administrativos e demográficos. Porto Alegre, Secretaria de Coordenação e Planejamento. Fundação de Economia e Estatística, 5/8 (2), 1977.
2. COX, D. R. & LEWIS, P. A. W. *The statistical analysis of series of events*. London, Methuen & Co., 1966.
3. DOENÇA meningocócica e vacinas meningocócicas polisacarídias. *Bol. epidem.*, Rio de Janeiro, 14 (24) 1982.
4. FORATTINI, O. P. *Epidemiologia geral*. São Paulo, Ed. Artes Médicas, 1980.
5. IVERSSON, L. B. Aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no Município de São Paulo (Brasil), no período de 1968 a 1974. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 10: 1-16, 1976.
6. KISSANE, J. M. Doenças bacterianas. In: Anderson, W. A. D. & Kissane, J. M. *Patologia*. 7^a ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1982. v. 1, p. 295-330.
7. MEYER, P. L. *Probabilidades: aplicações à estatística*. 2^a ed. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1987.
8. PELTOLA, H.; KATAJA, J. M.; MAKELA, P. H. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet*, 2: 595-7, 1982.
9. RICH, W. H. & TERRY, M. C. The industrial control charts applied to the study of epidemics. *Publ. Illth Rep.*, 61: 1501-11, 1946.
10. SAYERS, B. McA. Inferring significance from biological signals. Part 3: Signal operations with point process signals. London, Engineering in Medicine Laboratory. Department of Electrical Engineering, Imperial College, 1967.
11. SAYERS, B. McA. & FULLERTON, C. I. The expectation density and related function applied to the analysis of biological point process signals. London, Engineering and Medicine Laboratory. Department of Electrical Engineering, Imperial College of Science and Technology, 1968.
12. SIEGEL, S. *Estatística não paramétrica: para as ciências do comportamento*. São Paulo, Ed. McGraw-Hill do Brasil, 1975.

Recebido para publicação em 5/6/1990
Reapresentado em 4/2/1991
Aprovado para publicação em 15/2/1991