RBE. VOL.6 N.2 1989

# ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE MENINGITE MENINGOCÓCICA, UTILIZANDO A METODOLOGIA DO PROCESSO PONTO EVENTO

D. S. A. GOUVÊA[1], F. F. NOBRE[2]

RESUMO -- 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 através das suas funções de densidade de probabilidade e das funções de densidade esperada, visando 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 em todo o Estado. A função de densidade esperada, analisada através de comparações entre os dados originais e o modelo de eventos aleatórios, sugere que os eventos dos períodos epidêmicos apresentam-se correlacionados, com indicação de dependência entre aqueles separados até 14 semanas. Para o período endêmico não foram encontradas correlações significativas.

## 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 sequelas neurológicas graves como cegueira, paralesias, lesões cerebrais e medulares e morte, ocorrendo principalmente em indivíduos mais jovens. A doença pode manifestar-se de duas formas: meningococemia e meningite meningocócica .

Diversos trabalhos tem sido realizados com o 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, (Forattine 1980 e Rich e col. 1946). Peltola e col. (1982) 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.

O objetivo deste trabalho é estudar as características básicas das séries históricas de dados de meningite meningocócica para os estados epidêmicos e não epidêmicos (denominados 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.

---

1 Prof. Assistente, Dept° Circuitos Elétricos, Faculdade de Engenharia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Caixa Postal 422 - CEP 36100 - Juiz de Fora - MG.
2 Prof. Adjunto, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Centro de Tecnologia, Bloco H, Caixa Postal 68510, CEP 21944 - Rio de Janeiro - RJ.

Foram utilizadas séries históricas do número de casos de meningite meningocócica notificados semanalmente para 100 municípios do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 1974 a 1980, e séries históricas dos valores populacionais para os referidos municípios no mesmo período. Os dados da doença foram obtidos através da Unidade de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente deste Estado, e os dados populacionais foram extraídos do Anuário Estatístico do Rio Grande do Sul (1977).

As seqüências do número de casos de meningite meningocócica por semana para diversos municípios, interpretadas como séries temporais, foram classificadas em seus estados epidemiológicos e após agregação adequada a variabilidade da taxa de incidência (para 100.000 habitantes) foi analisada através de estatística descritiva e a relação temporal entre as ocorrências da doença foi estudada através da metodologia do processo ponto evento.

## ANÁLISES INICIAIS

Historicamente sabe-se que ocorreu em todo o Brasil uma epidemia da doença meningocócica tipos A e C, delimitada pelo Ministério da Saúde entre 1971 e 1975, conforme pode ser visto no Boletim Epidemiológico nº 24 (1982). Esta epidemia está refletida na morfologia dos dados das séries temporais cujos exemplos podem ser vistos na figura 1. Observa-se que a 1ª série apresenta grande variabilidade da amplitude do sinal nos anos iniciais enquanto que a 2ª, para este mesmo período, apresenta variações na freqüência de ocorrências de casos da moléstia. As séries apresentam dois estados epidemiológicos (estado epidêmico e estado endêmico), que caracterizam-se pela vigência de processos distintos de geração de dados.

A divisão das séries temporais em dois estados gera o aparecimento de seqüências numéricas com poucas notificações de casos, o que sugere a necessidade de agregação dos dados dos municípios que tenham características similares. Desta forma, visando a agregação dos dados, foi analisado o relacionamento entre o número de casos notificados anualmente e as populações municipais, através do coeficiente de correlação de postos de Spearman, onde a hipótese nula (Ho) corresponde ao não relacionamento entre as variáveis, (Siegel 1975). Este teste permitiu rejeitar a hipótese nula ao nível de significância de 0,01 (Gouvêa, 1988). Assim podemos considerar as variáveis relacionadas e utilizar as populações municipais para agregar os municípios em grupos. Estes grupos, constituidos por municípios agregados através da inspeção visual da distribuição de freqüências de suas populações, podem ser vistos abaixo.

| GRUPO | Nº DE MUNICÍPIOS | CARACTERÍSTICAS DO GRUPO |
|---|---|---|
| 0 | 100 | todos os municípios |
| 1 | 1 | apenas o município da Capital |
| 2 | 8 | população acima de 100.000 hab. (exceto o município da Capital). |
| 3 | 21 | pop. entre 50.000 e 100.000 hab. |
| 4 | 70 | pop. abaixo de 50.000 habitantes. |

## ANÁLISE DA AMPLITUDE DOS DADOS

O interesse da análise dos dados é a utilização de uma variável para monitoração das características epidemiológicas desta doença para o Estado do Rio Grande do Sul. Considerando-se o relacionamento entre o número de casos notificados e as populações municipais os dados da moléstia foram normalizados através das populações, e a análise foi realizada através dos coeficientes de incidência da doença para 100.000 habitantes.

Os coeficientes de incidência para as semanas com notificações, para os diversos grupos e estados epidemiológicos, foram analisados através da desigualdade de Tchebycheff (Meyer, 1987) escrita na equação (1). Através desta desigualdade foi possível estabelecer-se limites de confiança, superior e inferior, e obter valores limiares epidêmicos (LE = limite superior) para indicador de alteração de estado (endemia para epidemia).

$$P\left( \left| x - \bar{X} \right| \geq k\,S \right) \leq \frac{1}{k^2} \qquad (1)$$

Para um nível de significância de p = 0,10 obtemos k = 3,16 o que nos permite calcular o limite superior (limiar epidêmico) como na equação 2, onde $\bar{X}$ e S são a média e o desvio padrão da função de densidade de probabilidade, considerando como zero o limite inferior.

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

Os valores das médias e dos desvios padrão para os estados epidêmicos e endêmicos dos diversos grupos, e os limiares epidêmicos calculados a partir dos parâmetros para os estados endêmicos, podem ser vistos na tabela 1.

TABELA 1
MÉDIAS E DESVIOS PADRÃO PARA OS ESTADOS EPIDÊMICOS E ENDÊMICOS,
E VALORES LIMITES SUPERIORES
BASEADOS NOS DADOS DOS ESTADOS ENDÊMICOS.

| | ESTADO EPIDÊMICO | | ESTADO ENDÊMICO | | |
|---|---|---|---|---|---|
| GRUPO | $\bar{X}$ * | S * | $\bar{X}$ * | S * | Lsup ** |
| 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 |

* - Valores calculados para os coeficientes de incidência diferentes de zero.
** - Limite superior = limiar epidêmico

Observa-se na tabela 1 que as médias dos coeficientes utilizados para os diversos grupos, apresentaram-se maiores para os estados epidêmicos que para os endêmicos. A comparação entre os valores das médias e desvios padrão para os diversos grupos nos estados epidêmicos e o limite superior do grupo 0 (todos os municípios) sugere que a utilização deste limiar não seja eficaz para detecção das epidemias dos grupos. Este resultado evidencia a necessidade da manutenção de grupos municipais específicos com limiares epidêmicos próprios.

## ANÁLISE DA INTERRELAÇÃO ENTRE EVENTOS

Na interrelação entre os eventos a variável de interesse é o intervalo de tempo entre eles. Este relacionamento é estudado a partir de estatísticas como as Funções de Densidade de Probabilidade (fdp) e a Função de Densidade Esperada (fde), calculadas para os intervalos escalonados da 1ª à "n"-ésima ordem (Sayers 1967 e Sayers e col 1968), que podem ser obtidos através da equação 3.

$$kT_i = \sum_{j=0}^{k-1} (T_{z+j}) \quad , \quad z = (i-1)k + 1 \qquad i = 1, 2, \ldots n \tag{3}$$

O modelo básico do método Ponto Evento é um processo de geração de eventos aleatórios com distribuição de Poisson, onde os intervalos escalonados de 1ª ordem tem distribuição exponencial e os intervalos escalonados de ordens superiores tem distribuição gama com as respectivas ordens (Meyer 1987, Sayers 1967 e Sayers e col. 1968).

As Funções de Densidade de Probabilidade dos intervalos escalonados de 1ª ordem, para os grupos, não assemelharam-se a distribuições exponenciais. Foram realizados testes de aderência ( $\chi^2$ e Kolmogorov-Smirnov ), para os diversos grupos e estados epidemiológicos, onde ambos os testes permitiram a rejeição da hipótese nula (Ho) de que os intervalos 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 os estados endêmicos entretanto a hipótese da distribuição de Poisson pode ser excluída mas o processo pode seguir algum outro modelo aleatório estacionário.

A relação entre os eventos pode ser analisada através da função de autocorrelação de eventos $n_c(\tau)$, ou Função de Densidade Esperada, e pode ser estimada como um somatório de "n" Funções de Densidade de Probabilidade dos intervalos escalonados de ordem 1 a "n", como pode ser visto na equação 4.

$$n_c(\tau) = fdp_1(T) + fdp_2(T) + \ldots + fdp_n(T) \tag{4}$$

As restrições existentes entre os eventos podem ser analisadas através de comparações entre as morfologias das $fde_s$ do processo original e de um processo cujas ordens dos intervalos primitivos tenham sido embaralhadas aleatoriamente. As $fdp_s$, para os intervalos embaralhados, podem ser obtidas através de autoconvoluções sucessivas da fdp dos intervalos originais escalonados de 1ª ordem (Sayers 1967 e Sayers e col. 1968).

A comparação entre os coeficientes de correlação para os estados epidêmicos e endêmicos para os dados reais, como pode ser observado nas figuras 2 e 3, nos mostra que os coeficientes dos estados epidêmicos são maiores que os encontrados para os estados endêmicos, entre a 1ª e 14ª semanas aproximadamente, para os diversos grupos. Isto sugere a diferenciação esperada entre os estados e a existência de restrições a se manifestarem nos processos epidêmicos. As comparações entre os coeficientes de correlação dos sinais originais e dos sinais cujas posições dos intervalos foram alterados aleatoriamente ($fde$ e $fde_r$), para os estados epidêmicos e endêmicos, pode ser vista nas mesmas figuras. Observa-se que os coeficientes dos sinais originais apresentam-se maiores, para as primeiras 14 semanas aproximadamente, para os estados epidêmicos, confirmando a hipótese da existência de restrições no processo de geração destes dados. Para os estados endêmicos não há alteração substancial entre a morfologia obtida e a fde dos sinais originais. Isto sugere que o processo de geração dos dados neste caso possa ser interpretado como um processo aleatório.

O grupo 1 apresenta características distintas dos demais grupos (grande número de intervalos iguais a uma semana) como pode ser visto na figura 1-a. Isto influi nos altos valores de correlação, seja para o estado epidêmico como para o estado endêmico. Em séries temporais semelhantes à esta a metodologia do processo ponto evento não é aplicável, a menos que seja utilizado um valor mínimo do número de casos (2 ou 3 por exemplo) para processamento dos eventos.

Para o grupo 4 observa-se a diferença existente entre as $fde_s$ originais dos estados epidêmicos e endêmicos. As $fde_s$ original e para os intervalos embaralhados de ambos os estados apresentam-se semelhantes. Nota-se que a

distinção entre os dois estados não fica evidenciada pela metodologia de embaralhamento.

A metodologia apresentada foi indicada com maior evidência para análises de informações de intervalos entre casos para os grupos 2 e 3.

## CONCLUSÕES

As séries temporais de meningite meningocócica disponíveis foram classificadas em estados epidêmicos e endêmicos, através da delimitação realizada pelo Ministério da Saúde, que considerou a duração da última epidemia da doença meningocócica no Brasil entre 1971 e 1975. Embora tenha sido utilizada esta delimitação representa uma aproximação para a situação epidemiológica nacional, uma vez que as próprias características regionais não foram consideradas.

Após a classificação as séries temporais foram agregadas, sendo formados grupos definidos através das populações municipais totais. Tal agregação presupõe que os municípios de um mesmo grupo tenham características similares em relação ao processo evolutivo da doença.

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 interrelação entre os casos da moléstia (eventos) evidenciou a existência de estruturas e dependências, para o estado epidêmicos, para eventos separados até 14 semanas aproximadamente. 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 a 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-freqüência. As comparações entre as funções de autocorrelação dos dados originais e do modelo com intervalos embaralhados aleatoriamente, para os estados endêmicos, sugeriu que estes processos de geração de dados devam ser considerados aleatórios, mas não com distribuição de Poisson.

Os resultados obtidos indicam que o modelo ponto-evento possa ser aplicável a grupos de municípios cujas populações não sejam pequenas ou muito grandes, por exemplo: municípios com populações entre 50.000 e 240.000 habitantes. Observa-se entretanto que estas delimitações referem-se às séries históricas utilizadas e necessitam de análises adicionais.

Este trabalho não esgota o assunto mas apresenta uma análise inicial baseada nas metodologias propostas. Várias outras etapas devem ser desenvolvidas, como a agregação dos dados considerando-se as áreas de influências socio-econômicas e políticas dos municípios, a análise da evolução espacial dos surtos epidêmicos e o uso de técnicas de simulação para construção e avaliação de um sistema de monitoração de surtos que considera a amplitude do sinal e os intervalos entre as ocorrências.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Unidade de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul pelo fornecimento dos dados e a CAPES pela concessão de bolsas de estudo.

## REFERÊNCIAS


Anuário Estatístico do Rio Grande do Sul 1972-75, Aspéctos Geopolíticos, Administrativos e Demográficos. Secretaria de Coordenação e Planejamento, Fundação de Economia e Estatística. Volume 5.8 - tomo 2. Porto Alegre, Agosto de 1977.

Boletim Epidemiológico vol(ano) XIV, nº 24, sem 47 e 48. "Doença Meningocócica e Vacinas Meningocócicas Polissacarídicas". Publicação do Ministério da Saúde, Fundação SESP - Divisão de Epidemiologia, 1982.

FORATTINE, O. P. (1980), Epidemiologia Geral, Livraria Editora Artes Médicas LTDA.

GOUVÊA, D. S. A. (1988), Uso do Modelo Ponto Evento Para Análise da Ocorrência de Meningite Meningocócica, Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

MEYER, P. L. (1987), Probabilidades. Aplicações à Estatística. Livro Técnico e Científicos Editora, 2ª edição.

PELTOLA, H.; KATAJA, J. M.; MAKELA, P. H. (1982), "Shift in the Age-distribution of Meningococcal Disease as Predictor of an Epidemic ?", The Lancet, September, 11, p:595-597.

RICH, W. H.; TERRY, M. C. (1946), "The Industrial 'Control Charts' Applied to the Study of Epidemics". Public Health Reports, vol 61, october 18, nº 42, p:1501-1511.

SAYERS, B. McA. (1967), Infering Significance from Biologial Signals. Part 3: Signal Operations with Point Process Signals. Engineering in Medicine Laboratory, Department of Electrical Engineering, Imperial College, London - July 1967.

SAYERS, B. McA.; FULLERTON, C. I. (1968), "The Expectation Density and Related Function Applied to the Analysis of Biological Point Process Signals". Engineering and Medicine Laboratory, Department of Electrical Engineering, Imperial College of Science and Technology, London, S. W. 7, England, February.

SIEGEL, S. (1975), Estatística Não Paramétrica Para Ciências do Comportamento. Editora McGraw-Hill do Brasil.


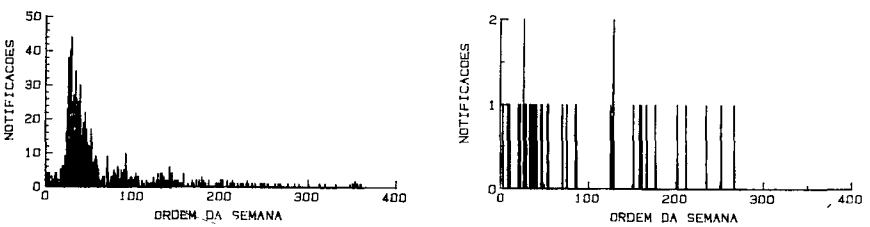


Figura 1. Séries temporais de meningite meningocócica nos anos de 1974 a 1980 para os municípios: a) Porto Alegre, onde observa-se a variabilidade da amplitude do sinal, b) São Sebastião do Caí, onde observa-se a variabilidade da freqüência de ocorrência de casos da moléstia.

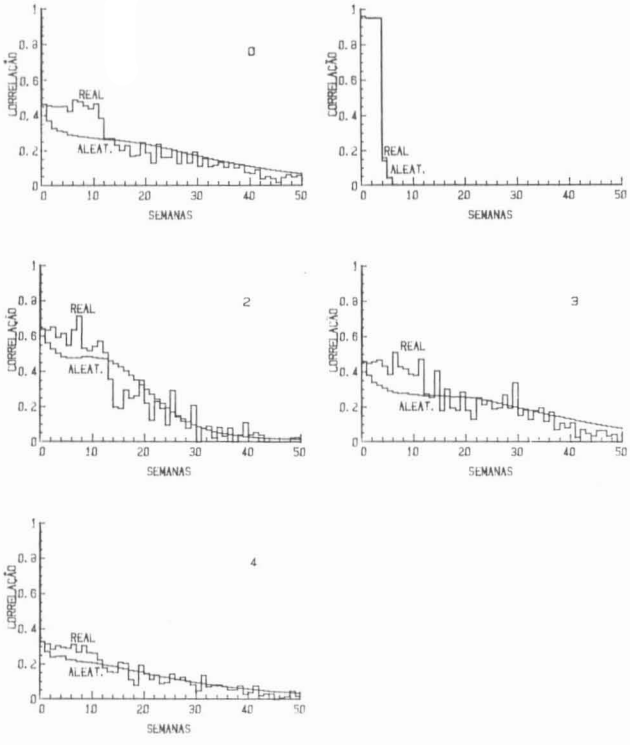


Figura 2. Funções de Densidade Esperada real e após embaralhamento aleatório da ordem dos intervalos para os estados epidêmicos, para os grupos 0, 1, 2, 3, e 4 respectivamente.

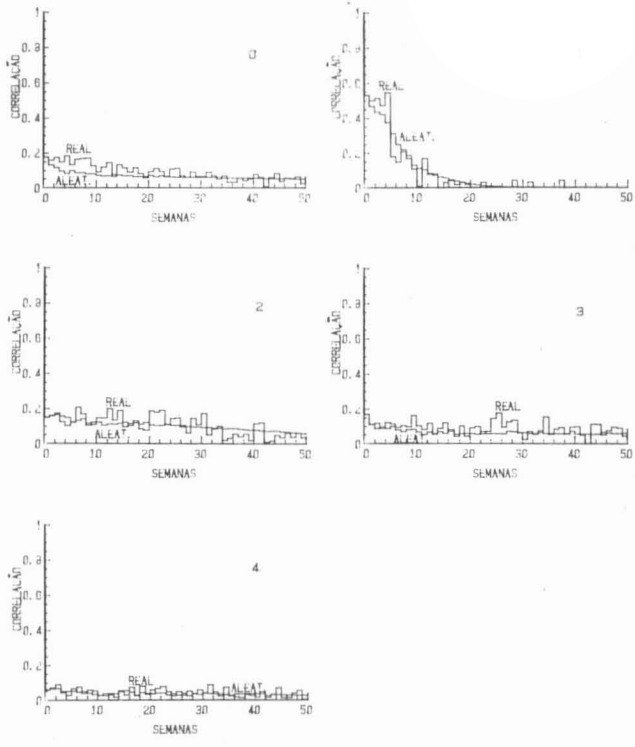


Figura 3. Funções de Densidade Esperada real e após embaralhamento aleatório da ordem dos intervalos para os estados endêmicos, para os grupos 0, 1, 2, 3, e 4 respectivamente.

ANALYSIS OF MENINGOCOCCAL MENINGITIS OCURRENCE, USED POINT EVENT PROCESS METHODS.

ABSTRACT -- Descriptive statistical techniques and point event models methods have been used to investigate meningococcal meningitis temporal series from 100 municipalities in the Rio Grande do Sul state, Brazil, in the period 1974 - 1980. The data were separeted by epidemiological state (epidemics or endemics), and aggregate in 5 groups according to the municipality population. The number of weekly disease cases were analysed by means of incidency coefficients, with the purpose of studying the epidemics threshold for the state. The time interval between events were analysed through their probability density functions and expectation density function, with the objective of studying the relationship and dependencies among events. The analysis of the epidemics threshold suggests that musn't be used a unique threshold value to detection of the disease outbreak in the whole state. The expectation density function, analised by comparisons of original data and the random events model, suggest that the interval between events during the epidemic period shows correlation, with indication of dependence for events up to 14 weeks apart. It was not observed relevant correlation for the endemic period.