O Desafio das Doenças Emergentes e a Revalorização da Epidemiologia Descritiva*

Rita de Cássia Barata Barradas
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Resumo

Este artigo trata das doenças emergentes e re-emergentes apresentando seu conceito, as principais ocorrências nos últimos 25 anos, e os determinantes dessas ocorrências. Trata também da epidemiologia descritiva e sua utilização na investigação desses problemas de saúde apontando a importância de sua recuperação pelos epidemiologistas. Finalmente, são mencionados os desafios que as doenças emergentes colocam para a prática em Saúde Coletiva e também para o desenvolvimento metodológico da epidemiologia descritiva.

Palavras-Chave
Epidemiologia Descritiva; Doenças Transmissíveis; Doenças Emergentes.

Summary

This paper focuses on emergent and re-emergent diseases, presenting their definition, patterns of ocurrence during the last 25 years, and the determinants of this ocurrence. It also emphasizes the importance of descriptive epidemiology and its use in the investigation of these health problems, especially in view of epidemiologists' tendency to give less attention to it. Finally, it mentions the challenges that emergent diseases bring to the practice of Public Health and also for the methodological development of descriptive epidemiology. These challenges are considered in three fields: biosecurity, surveillance systems and descriptive epidemiology techniques.

Key Words
Descriptive Epidemiology; Transmissible Diseases; Emergent and Re-emergent Diseases.

---

* Publicado originalmente na Revista de Saúde Pública: Barata Barradas, R. de C. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. Revista de Saúde Pública: 31(5): 531-7, out. 1997. Reprodução autorizada pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, editora da Revista de Saúde Pública.

Introdução

As décadas de 40 e 50 assinalam, na América, o momento da transição do perfil de morbidade das doenças infecciosas e parasitárias para problemas crônicos e degenerativos. Na Epidemiologia, essa transição se fez acompanhar de uma intensificação no desenvolvimento dos aspectos metodológicos, consolidando os chamados estudos analíticos, principalmente os estudos de coorte e caso-controle, como os mais apropriados para a investigação dos fatores de risco presentes na causalidade dessas doenças.[1]

Os sucessos obtidos, nas primeiras décadas deste século, no controle das doenças infecciosas e parasitárias através dos programas de imunização em massa, do controle de vetores e do saneamento ambiental pareciam indicar que o conhecimento disponível era suficiente para o manejo das doenças transmissíveis. A metodologia de inquérito epidemiológico e as técnicas da epidemiologia descritiva utilizadas na caracterização desses problemas, no âmbito populacional, pareciam não necessitar de maiores refinamentos.

A campanha de erradicação da varíola, desenhada com base na experiência adquirida durante a década de 50 no programa de erradicação da malária, auxiliou a incorporação das técnicas de vigilância epidemiológica aos programas de controle de doenças transmissíveis em todo o mundo. A Agência norte-americana criada durante a campanha de erradicação da malária no sul dos Estados Unidos foi transformada em Centro de Controle de Doenças e se encarregou de implantar o sistema de vigilância epidemiológica no país.[2]

À medida que as doenças transmissíveis, sujeitas à vigilância vão se tornando mais raras, a importância política desses órgãos destinados ao controle também vai diminuindo. Assim, na década de 80, sob o impacto de administrações republicanas nos Estados Unidos e no contexto da crise fiscal dos governos ocidentais, o corte das verbas destinadas à Saúde Pública promove um progressivo desmantelamento dessas estruturas.

Ao mesmo tempo, na Epidemiologia, o interesse dos investigadores desloca-se, cada vez mais, para as doenças crônicas, desaparecendo progressivamente, dos livros textos e publicações da área, a referência à epidemiologia descritiva.

Durante o período que vai do início dos anos 70 ao início dos 90 o mundo passa por uma série de transformações, extremamente rápidas, principalmente nas regiões não desenvolvidas da América, Ásia e África, caracterizadas por intenso processo de urbanização que resulta no aparecimento de grandes centros urbanos com mais de um milhão de habitantes em áreas onde anteriormente não haviam tais adensamentos populacionais; fluxos migratórios decorrentes desse mesmo processo ou associados a guerras civis e perseguições políticas; incorporação desordenada de tecnologias, que muitas vezes desestruturam formas tradicionais de enfrentamento dos problemas, sem que haja o correspondente desenvolvimento social para sustentá-las; inúmeras oportunidades de comunicação, comércio e interações entre países de áreas anteriormente relativamente isoladas.[3,4]

Krause inicia seu artigo sobre as novas e velhas epidemias afirmando que "*Uma nova epidemia pode estar sendo incubada agora mesmo em uma mega cidade, sem saneamento e superpovoada, do mundo não desenvolvido ou nas florestas remotas da África, América do Sul ou Ásia - regiões esparsamente povoadas que recentemente têm sido alteradas pela civilização moderna*".[5]

"Uma nova epidemia pode estar sendo incubada agora mesmo em uma mega cidade, sem saneamento e superpovoada, do mundo não desenvolvido ou nas florestas remotas da África, América do Sul ou Ásia - regiões esparsamente povoadas que recentemente têm sido alteradas pela civilização moderna".[5]

Todas essas condições de transformação resultam em modificações no perfil de morbidade acarretando o aparecimento de novas doenças e agravos à saúde e a alteração no comportamento epidemiológico de antigas doenças tornando mais complexo o quadro sanitário e, até certo ponto, derrubando a idéia de uma transição epidemiológica pensada como simples sucessão de fases decorrentes fundamentalmente do processo de envelhecimento populacional.

Este ensaio tem por objetivo recolocar a importância da epidemiologia descritiva como ferramenta de conhecimento epidemiológico, face à

crescente desvalorização que a mesma vem sofrendo quando cotejada com as técnicas da chamada epidemiologia analítica. As investigações, nas quais a caracterização da distribuição dos casos segundo as categorias de tempo, espaço e pessoas foram determinantes para o esclarecimento de doenças emergentes e re-emergentes, exemplificam a importância que a abordagem da distribuição das doenças deve ter no pensamento epidemiológico.

Epidemiologia descritiva

Segundo Juan Samaja[6] o principal pressuposto de toda investigação científica é que o objeto de estudo seja inteligível. Este *a priori* de inteligibilidade contém, pelo menos, dois momentos básicos: a descrição do objeto que visa identificar os componentes e caracterizá-los, e a possibilidade de reelaboração conforme um padrão de assimilação compatível com a razão humana.

Para poder descrever de maneira científica a realidade é preciso explicitar de que modo é feita a sua fragmentação, segundo que categorias. Um enunciado descritivo tem duas finalidades: serve para individualizar um elemento ou componente do objeto e para atribuir-lhe certa propriedade. As proposições descritivas tem como valores conceitos classificatórios, conceitos comparativos, conceitos métricos, etc...[6]

Na epidemiologia um passo essencial no estudo de uma doença é "*descrever precisamente sua ocorrência na população*".[7] Essa descrição tem como categorias básicas a distribuição temporal, a distribuição espacial e a distribuição segundo atributos pessoais visando identificar o padrão geral de ocorrência e os grupos sob risco. A descrição metódica do comportamento da doença permite a elaboração de hipóteses "causais" com base na ocorrência usual de doenças conhecidas e possibilita o uso da analogia tanto no estudo das doenças novas quanto na explicação de doenças anteriormente conhecidas.

Segundo Lilienfeld[8] "*o epidemiologista está primariamente interessado na ocorrência da doença por tempo, lugar e pessoas. Ele tenta determinar se houve aumento ou decréscimo da doença ao longo dos anos; se uma área geográfica tem freqüência da doença mais alta do que outras e se as características das pessoas com a doença ou condição sob estudo distinguem-se daquelas sem ela*".

Com o aprimoramento da metodologia dos estudos observacionais, progressivamente, a epidemiologia descritiva foi perdendo lugar nos principais veículos de divulgação científica da área, embora permanecesse dominante em revistas de doenças infecciosas. Os manuais de epidemiologia apresentam um conjunto de técnicas de análises destinadas à mensuração de riscos, estudos de associação entre fatores de risco e risco de doenças e formas de controlar confundimento e interação. A mesma atenção não é dada às técnicas de análise de tendências temporais e nem às técnicas de análise espaciais, úteis para os estudos descritivos e de agregados ecológicos.

As abordagens descritivas, muitas vezes são tratadas como "menos científicas" e com menor grau de sofisticação analítica. Entretanto, as questões teóricas, conceituais e metodológicas implicadas nesses estudos são tão ou mais desafiadoras do que aquelas relativas aos demais tipos de desenhos de investigação utilizados em estudos epidemiológicos.

Doenças emergentes e reemergentes

O *Centers for Disease Control* (CDC) define doenças emergentes como aquelas doenças infecciosas cuja incidência aumentou nas duas últimas décadas ou tendem a aumentar no futuro. No sentido de especificar melhor essa definição, um tanto vaga, são mencionadas diferentes circunstâncias que podem caracterizar a emergência de novos problemas de saúde.[9]

A primeira dessas circunstâncias corresponde ao surgimento ou identificação de novos agentes etiológicos, anteriormente desconhecidos, como por exemplo, o vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV). Outra situação também enquadrada nessa definição é a relativa ao aumento da

incidência e disseminação de doenças que anteriormente estavam controladas como a cólera. Outras doenças têm sua incidência aumentada em decorrência do crescimento dos grupos expostos, tais como, imunossuprimidos, idosos, pacientes institucionalizados, moradores de rua, migrantes, crianças em berçários e escolas maternais, pobres em geral. Agentes microbianos resistentes aos desinfetantes como cloro e aos medicamentos representam outro conjunto de doenças que podem ser definidas como problemas emergentes. Completam a relação as doenças produzidas pela exposição a animais tais como, a infeção por hantanvirus e a doença de Lyme; a disseminação das doenças tropicais como a malária, o dengue, a tripanosomíase americana; e, aquelas doenças cujo aumento de incidência decorre diretamente de uma vigilância epidemiológica ineficiente ou insuficiente.[4,9]

O CDC (Centers for Disease Control) define doenças emergentes como aquelas doenças infecciosas cuja incidência aumentou nas duas últimas décadas ou tendem a aumentar no futuro.

Os novos agentes etiológicos têm, provavelmente sua origem nas amplas transformações sociais observadas nos últimos 25 anos, acompanhadas de alterações importantes em vários ecosistemas. As transformações na dinâmica populacional decorrentes do processo de envelhecimento, do crescimento populacional em determinadas condições, da mobilidade e da diferenciação e exclusão de determinados grupos contribuem para o surgimento de novos agentes etiológicos com características insuspeitas de infectividade, patogenicidade e virulência.[10]

Os novos comportamentos epidemiológicos observados para doenças antigas, por sua vez, indicam alterações importantes na resistência, infectividade e patogenicidade de vários agentes etiológicos, relacionadas a habilidade e versatilidade genética de gens carregados por elementos extracromossômicos tais como plasmídeos e fagos, transferidos de organismo para organismo por conjugação, transdução ou transformação, acelerando assim as mutações.[5] Outro aspecto as ser considerado na mudança das características epidemiológicas de várias doenças diz respeito a novas situações de vida de segmentos populacionais submetidos a inúmeros risco, tais como os moradores de rua, os migrantes e refugiados das guerras civis, os usuários de drogas e grupos marginalizados dos grandes centros urbanos, etc...

Alguns exemplos de doenças emergentes e o papel da epidemiologia descritiva em sua elucidação

Ainda no início da década de 60, a ocorrência de um surto de febre hemorrágica no interior da Bolívia chamou a atenção dos pesquisadores do CDC levando à identificação de um novo agente etiológico: o vírus Machupo. As investigações conduzidas naquela época permitiram a identificação do agente mas não foram capazes de esclarecer totalmente o mecanismo de transmissão. Aparentemente haviam indícios de transmissão direta de pessoa a pessoa.[2,11]

Em 1967, um novo surto provocado por outro vírus causador de doença hemorrágica é descrito em Marburg, na Alemanha. A investigação epidemiológica demonstrou que as fontes de infecção desse novo agente eram macacos importados de Uganda para propósitos científicos. A transmissão ocorreu por contato dos casos primários com sangue, tecidos e secreções de animais infectados, e os casos secundários foram observados em profissionais de saúde que trataram dos casos primários. Em 1975, novo surto da doença é identificado em Johanesburg.[2,12]

No segundo semestre de 1975 nova epidemia de doença hemorrágica aparece no Zaire e em seguida no Sudão. A investigação epidemiológica conduzida por pesquisadores da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do CDC concluiu tratar-se de uma nova doença produzida por um vírus que recebeu a denominação de Ebola, nome do rio existente na região onde a doença apareceu. Duas outras epidemias ocorreram em 1986 e 1995 no continente africano. A investigação realizada permitiu a caracterização da doença, do agente etiológico, do mecanismo de transmissão, a identificação dos grupos de risco, mas, até o momento, não foi possível esclarecer qual é o reservatório do vírus na natureza.[2,13]

Entre julho de 1979 e abril de 1981 foram registrados 11 casos graves de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em jovens residentes em New York, sem referência a quadros anteriores de imunodeficiência. Esses indivíduos eram usuários de drogas injetáveis e/ou homossexuais.[14] Entre novembro de 1980 e novembro de 1981 foram comunicados cinco casos de pneumonia por *P. carinii* em indivíduos homossexuais não relacionados entre si, residentes em São Francisco.[15] A publicação desses casos no MMWR do CDC em dezembro de 1981 chama a atenção para a possibilidade de que uma nova doença estivesse atingindo a comunidade de homossexuais masculinos, e dá início a investigação que levará à caracterização da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Muito embora o vírus só tenha sido identificado em 1984, as investigações realizadas a partir do início dos anos 80 levam ao esclarecimento dos mecanismos de transmissão mais importantes. Em abril de 1983 é publicado um estudo sobre o acúmulo de casos nos bairros com maior população "gay" em São Francisco, reforçando a caracterização inicial de transmissão entre homossexuais masculinos.[16] No ano seguinte é publicado um estudo de "*clusters*" reforçando a idéia de uma doença transmissível;[17] e, outro contendo as primeiras evidências de transmissão por transfusão sangüínea.[18] Após a identificação do HIV e o desenvolvimento dos primeiros testes sorológicos, são publicados estudos sobre a disseminação da infeção em populações africanas, para as quais o perfil epidemiológico mostra-se diferente, evidenciando a importância da transmissão heterossexual e por uso de agulhas contaminadas.[19,20]

Além das doenças cujos agentes etiológicos são desconhecidos, as doenças emergentes incluem velhas doenças que apresentam novos comportamentos epidemiológicos. Dentre elas algumas adquirem especial relevância nos últimos 30 anos, como as epidemias de dengue hemorrágico em países asiáticos e na América Central, motivando inúmeras investigações visando o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos do quadro hemorrágico e também investigações epidemiológicas que possam esclarecer as circunstâncias nas quais tais epidemias surgem.[21] Outra doença relativamente conhecida que vem merecendo atenção é a infeção pelo vírus da hepatite B, principalmente sua ocorrência entre homossexuais masculinos, usuários de drogas endovenosas e profissionais de saúde, com especial referência aos cirurgiões dentistas.[22,23,24,25]

A questão da resistência a drogas antimicrobianas constitui-se em um dos motivos mais importantes de alteração do comportamento epidemiológico de doenças, acarretando aumento de prevalência e letalidade para uma série de problemas que anteriormente eram considerados sob controle. Desde a constatação da existência de *Staphilococcus aureus* resistentes, na década de 50, vários surtos de infeções hospitalares e em comunidade, tem sido associados a bactérias, vírus e parasitas resistentes.[26]

A resistência aos antimicrobianos está associada à propensão à troca de material genético entre cepas, resistência intrínseca de parte das cepas, capacidade de sobrevivência em ambientes diversos, ocupação de novos nichos ecológicos, aumento da infectividade e maior capacidade de colonização por parte de certos agentes. Ao lado dessas questões relacionadas com os próprios agentes há aquelas relativas ao "ambiente" e que incluem a presença de fontes de infeção de cepas resistentes, uso prolongado de antimicrobianos, uso de subdosagens de antimicrobianos, introdução constante de novas drogas. Finalmente, cabe destacar o comportamento dos hospedeiros e suas características de vida que favorecem infeções e dificultam o tratamento adequado tais como as aglomerações intradomiciliares, os moradores de rua, o envelhecimento populacional, uso de drogas injetáveis, desnutrição, destruição da infraestrutura de saúde pública.[26]

Um dos problemas emergentes que mais tem preocupado as autoridades sanitárias é o aumento da incidência da tuberculose, em diferentes grupos populacionais socialmente excluídos como os usuários de drogas injetáveis e os moradores de rua, mas também nos

profissionais de saúde expostos aos contágio.[27] A cada ano há cerca de 8 milhões de casos novos e 2,9 milhões de óbitos no mundo. Estima-se que 1/3 da população mundial esteja infectada.[28] O problema de multiresistência às drogas veio agravar ainda mais o aumento de incidência que já vinha ocorrendo, acometendo principalmente pacientes com AIDS.[29] Cerca de 1/3 dos casos de tuberculose em New York são produzidos por cepas multiresistentes e a letalidade entre eles varia de 40 a 60% igualando-se àquela observada entre casos não tratados. Estudos realizados pelo CDC, entre 1982 e 1986, identificaram 9% de cepas resistentes em pacientes virgens de tratamento e 23% em pacientes previamente tratados.[28] As novas técnicas de biologia molecular aplicadas em investigações de casos e comunicantes de tuberculose, permitem a identificação de muitos *clusters* que as técnicas anteriores não eram capazes de identificar. Em um estudo de 688 casos notificados em São Francisco foram encontrados 326 padrões distintos (*finger print*) dos quais 44 foram identificados em mais de um caso. A investigação desses *clusters* permitiu definir como fatores de risco ser homem, jovem, negro, residente em um bairro com altas taxas de pobreza, em tratamento para AIDS. Os casos índices geralmente são pacientes que abandonaram o tratamento e a exposição ocorreu em enfermarias ou clínicas de tratamento para aidéticos.[30]

Um dos problemas emergentes que mais tem preocupado as autoridades sanitárias é o aumento da incidência da tuberculose, em diferentes grupos populacionais socialmente excluídos como os usuários de drogas injetáveis e os moradores de rua, mas também nos profissionais de saúde expostos aos contágio.[27]

Em todos esses exemplos a abordagem da epidemiologia descritiva foi fundamental para identificar as tendências ascendentes nas taxas de incidência, a formação de *clusters* espaciais ou relacionais, os grupos mais afetados, os mecanismos de transmissão envolvidos, etc... A epidemiologia descritiva cumpre mais do que a etapa exploratória da pesquisa. As distribuições temporais, espaciais e segundo atributos pessoais permitem caracterizar o comportamento da doença evidenciando suas alterações ao longo do tempo e indicando novas estratégias de controle.

Desafios face às doenças emergentes e re-emergentes

A presença das doenças emergentes e reemergentes coloca uma série de desafios para a Saúde Pública em geral, e para a Epidemiologia, em particular. O primeiro deles diz respeito às normas de **biossegurança.** Há um risco de que agentes etiológicos novos e com alta letalidade possam vir a ser utilizados como armas biológicas em ataques terroristas, o que vem mobilizando as forças de segurança dos países desenvolvidos. Mas, mais importante do que esse perigo é a possibilidade bastante real do tráfico global de viroses em poucas horas, de um continente a outro através das viagens aéreas.[31]

Além das questões já mencionadas, a biosegurança tem a ver também com controle da importação de animais para experimentação, principalmente primatas, que podem ser reservatórios ou fontes de infeção de agentes novos. As condições de transporte, acomodação e manutenção desses animais devem ser objeto de vigilância sanitária. Do mesmo modo, o manejo de suspeitos clínicos em hospitais necessita de regras que protejam os profissionais de saúde e o restante da clientela. Restam ainda as condições e regras de segurança em laboratórios responsáveis pela identificação dos agentes etiológicos, visando não apenas a segurança dos profissionais e técnicos, mas também a proteção da comunidade.

Outro desafio importante é o aprimoramento dos **sistemas de vigilância epidemiológica** tornando-os aptos a detectar precocemente o aparecimento de algo inusitado ou as modificações no comportamento habitual de determinadas doenças. Na avaliação da Federação de Cientistas Americanos[3] a capacidade existente para vigilância epidemiológica nos EUA é fragmentada, descoordenada e organizada apenas com vista às doenças conhecidas. Entretanto, o CDC esteve envolvido na maioria, senão em todas, as investigações de novas doenças nos últimos 30 anos, em todo o mundo.[2]

O fortalecimento dos programas de vigilância epidemiológica implica

investimentos em infra-estrutura criando as condições necessárias para a atuação oportuna, adequada e na amplitude necessária; o estabelecimento de um sistema de informações e principalmente, a capacitação técnica. A capacitação técnica abrange pelo menos três componentes: capacitação clínica para identificação sindrômica que possibilite desencadear as investigações laboratoriais e epidemiológicas; capacitação laboratorial para diagnóstico de novos agentes etiológicos na vigência de surtos e incorporação de novas técnicas da biologia molecular que permitam a identificação mais refinada dos agentes etiológicos; e, capacitação epidemiológica para realização de investigações de campo e monitoramento adequado do comportamento epidemiológico das doenças.

O terceiro desafio que se apresenta é a revalorização da abordagem da **epidemiologia descritiva** com o desenvolvimento de métodos e técnicas de análise mais apropriados. Há um conjunto de técnicas de análise de tendências temporais que podem ser úteis em estudos epidemiológicos e sua utilização mais freqüente, certamente levará a novos desenvolvimentos.[32,33,34,35] Do mesmo modo, as técnicas de geoprocessamento e os modelos de análise para distribuições espaciais podem fornecer novas ferramentas para a descrição de doenças em população.[36,37,38,39] O refinamento conceitual das categorias utilizadas para a caracterização dos grupos mais afetados também poderão aumentar o poder explicativo dos estudos descritivos.

O interesse despertado pelas doenças emergentes pode ser o estímulo para que a falsa dicotomia entre estudos descritivos e analíticos se desfaça. Muitos autores já demonstraram a inadequação desses termos e, principalmente, o empobrecimento que uma postura restritiva face aos estudos descritivos, traz para o campo da pesquisa epidemiológica.[6,40,41]

Os cientistas americanos e os técnicos do CDC propõem a criação de um sistema mundial de vigilância epidemiológica de doenças infecciosas que articule diferentes centros de excelência capazes de: detectar, investigar e monitorar patógenos emergentes, as doenças causadas por eles e os fatores ou circunstâncias relacionados à emergência; integrar os conhecimentos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos; tornar disponível a informação necessária e desenhar estratégias de controle e prevenção; capacitar os recursos humanos necessários para a execução dos programas de vigilância e para as investigações de campo.[3,4,9]

Além dessas atividades mais diretamente voltadas para a execução de um programa de controle vale também destacar a necessidade de aprimoramento das técnicas e métodos da epidemiologia descritiva que é a ferramenta intelectual principal na investigação desses problemas de saúde. Por epidemiologia descritiva pretende-se designar a abordagem das características epidemiológicas da doença na coletividade, sem com essa denominação estar conotando a descrição dos fenômenos destituída da devida interpretação.

Referências Bibliográficas

1. Macmahon B, Pugh TF. Epidemiology. Principles and methods. Boston: Boston Little Brown and Co; 1970.
2. Garrett L. A próxima peste: as doenças de um mundo em desequilíbrio. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1995.
3. FEDERATION OF AMERICAN SCIENTISTS. Global programm to monitor emerging diseases. (mímeo) 1995.
4. MMWR Addressing emerging infectious diseases threats: a prevention strategy for the U.S. **Executive summary** 1994; 43:1-17.
5. Krause RM. The origin of plagues: old and new. **Science** 1992; 257: 1073-1078.
6. Samaja J. Epistemologia y metodologia. Elementos para una teoria de la investigacíon científica. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires; 1993.
7. Fox JP, Hall CE, Elveback LR.

Epidemiology. Man and disease. London: The MacMillan Company; 1970.

8. Lililenfeld AM, Lilienfeld DE. Foundations of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1980.

9. CDC. Addressing emerging infectious diseases threats: a prevention strategy for the United States, 1994; Atlanta (USA).

10. Possas CA, Marques MB. Health transitions and complex systems. A challenge to predition? **Annals of the New York Academy of Sciences** 1994; 740: 285-296.

11. Douglas JR RG, Wiebenga NH, Couch RB. Bolivian hemorrhagic fever probably transmitted by person contact. **American Journal of Epidemiology** 1965; 82: 85-91.

12. Gear JSS, Cassel GA, Gear AJ, Trappler B, Chausen L, Meyers AM, Kew MC, Bothwell TH, Sher R, Miller GB, Schneider J, Kornhof HJ, Gomperts ED, Isaacson M, Gear JHS. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. **British Medical Journal** 1975, nov 29; 489-493.

13. WHO Ebola haemorrhagic fever in Zaire. Commission Report. **Bulletin of the World Health Organization** 1978; 56(2): 271-293.

14. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RAV, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunnighan-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. **The New England Journal of Medicine** 1981; 305(24): 1431-1438.

15. Follansbee SE, Busch DF, Wofsy CB, Coleman DM, Gullet J, Aurigemma GP, Ross T, Hadley WK, Drew WL. An outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. **Annals of Internal Medicine** 1982; 96: 705-713.

16. Moss AR, Bacchetti P, Gorman M, Dritz S, Conant M, Abrams, DI, Volberding P, Ziegler J. AIDS in the "gay"area of San Francisco. **The Lancet** 1983 april 23; 923-924.

17. Auerbach DM, Darrow WW, Jaffe HW, Curran JW. Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. **The American Journal of Medicine** 1984;76: 487-492.

18. Jaffe HW, Francis DP, Mclane MF, Cabradilla C, Curran JW, Kilbourne BW, Lawrence DN, Haverkos HW, Spira TJ, Dodd RY, Gold J, Ley A, Armstrong D, Groopman J, Mullins J, Lee TH, Essex M. Transfusion-associated AIDS: serologic evidence of Human T-Cell Leukemia Virus infection of donors. **Science** 1984; 223: 1309-1311.

19. Mann JM, Francis H, Davachi F, Baudox P, Quinn TC, Nzilambi N, Bosenge N, Colebunders RL, Piot P, Kabote N, Asila PK, Malonga M, Curran JW. Risk factors for human immunodeficiency virus seropositivity among children 1-24 months old in Kinshasa, Zaire. **The Lancet** 1986 september 20; 654-656.

20. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. **Science** 1986; 234: 955-962.

21. Halstead SB, Yamarat C. Recent epidemics of haemorrhagic fever in Thailand. **American Journal Public Health** 1965; 55(9): 1386-1395.

22. Hadler SC, Sorley DL, Acree KH, Webster HM, Schable CA, Francis DP, Maynard JE. An outbreak of hepatitis B in a dental practice. **Annals of Internal Medicine** 1981; 95(2): 133-138.

23. John TJ, Ninan GT, Gopalan MSR, John F, Flewett TH, Francis DP, Zuckerman AJ. Epidemic hepatittis B caused by commercial human immunoglobulin. **The Lancet** 1979 may 19; 1074.

24. Reingold AL, Kane MA, Murphy BL, Checko P, Francis DP, Maynard JE. Transmission of hepatitis B by an oral surgeon. **The Journal of Infectious Diseases** 1982; 145(2): 262-268.

25. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor,E, Quinn TC. Viral hepatitis in health care personnel at the Johns Hopkins Hospital. **Archive Internal Medicine** 1993; 153: 1705-1712.

26. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. **Science** 1992; 257: 1050-1055.

27. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence: a possible new risk factor for tuberculosis disease**.** **Archives Internal Medicine** 1979; 139:337-339.

28. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. **Sciences** 1992; 257: 1055-1063.

29. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR, Boota AM, Thompson LM, Cleary TJ, Lai S. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilii among patients with HIV infection. **Annals of internal Medicine** 1990; 117: 177-183.

30. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, Schecter GF, Daley CL, Schoolnik GK. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. **The New England Journal of Medicine** 1994; 330(24): 1703-1709.

31. Marques MB. Doenças infecciosas emergentes no reino da complexidade: implicações para as políticas científicas e tecnológicas**.** Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública** 1995; 11(3): 361-388.

32. Clayton D, Hill M. Statistical models in Epidemiology. Oxford: Oxford Science Publications; 1993.

33. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariate methods. Boston: PWS Kent Publishing Company; 1988.

34. Mcdowell D, Mccleary R, Meidinger EE, Hay Jr. RA. Interrupted time series analysis. London: Sage University Paper; 1980.

35. Ostrom CW. Time series analysis: regression techniques. London: Sage University Paper; 1978.

36. Bastos FI, Barcellos C. Geografia social da AIDS no Brasil. **Revista de Saúde Pública** 1995; 29(1): 52-62.

37. Carvalho MS, Cruz OG. Análise espacial por micro-áreas: métodos e experiencias. Coletânea de trabalhos do III Congresso Brasieliro de Epidemiologia, II Congresso Ibero-americano de Epidemiologia e I Congresso Latinoamericano de Epidemiologia. ABRASCO / SIAE / ALAMES. 1995; Salvador; 1995.

38. Medronho RA. Geoprocessamento e saúde: uma nova abordagem do espaço no processo saúde-doença. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/CICT/NECT; 1995.

39. Szwarcwald CL, Leal MC. Estatística espacial na análise exploratória de dados epidemiológicos. Seminário Latinoamericano de Condições de Vida e Situação de Saúde. ABRASCO; 1995.

40. Almeida Filho N. Nuevos conceptos y metodologias en la investigacion en salud publica. Reuníon del Comité Asesor de Investigaciones en Salud de la OPS. Washington: 1996.

41. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**.** São Paulo/Rio de Janeiro: Editora HUCITEC/ABRASCO; 1992.