

ENSAIO TACT



Componente de intervenção junto dos funcionários dos  
serviços de saúde do estudo intitulado  
**Ensaio aleatorizado por conglomerado de  
intervensões junto dos funcionários dos serviços  
de saúde e da comunidade para melhorar o  
cumprimento das directrizes nacionais sobre a  
utilização das ACT na Tanzânia:  
Ensaio TACT  
(Targeting ACT)**

# FORMANDOS

MANUAL

### **Agradecimentos:**

ACT consortium.

Ministério da Saúde e da Assistência Social.

Profissionais de saúde do distrito de Hai.

Profissionais de saúde do hospital distrital de Same.

Dra. Clare Chandler.

Ane Haaland.

Monique Oliff e Annie Willetts - WellSense International Public Health Consultants.

Equipa de Assuntos Clínicos e Sociais do PCM.

Data de publicação: 2010

TACT em colaboração com:



Manual desenvolvido pela WellSense  
International Public Health Consultants  
[www.wellsense-iphc.com](http://www.wellsense-iphc.com)

Concepção gráfica do manual por: Philip  
Talbot & Neil Henderson  
[www.philipTalbot.co.uk](http://www.philipTalbot.co.uk)

## Índice

Introdução

Sumário

### Módulo 1:

Fichas informativas	9
Fichas de trabalho	12
Trabalho de casa	13

### Módulo 2:

Fichas informativas	19
Trabalho de casa	22

### Módulo 3:

Fichas informativas	27
Fichas de trabalho	28
Respostas a perguntas frequentes	30
Artigos de investigação	33

## **GLOSSÁRIO**

---

ACT – terapia combinada à base de artemisina

MM – medicamento para a malária

PS – profissional de saúde

CQ – cloroquina

QC – controlo de qualidade

RMD – responsável médico distrital

GIDI – gestão integrada de doenças infantis

HIV – vírus da imunodeficiência humana

RTI – redes tratadas com insecticida

PCM – programa conjunto para a malária

KCMC – Kilimanjaro Christian Medical Centre

LSHTM – London School of Hygiene and Tropical Medicine

MS – Ministério da Saúde

mRDT – teste de diagnóstico rápido da malária

PNCM – programa nacional de controlo da malária

PCM – paracetamol

RDT – teste de diagnóstico rápido

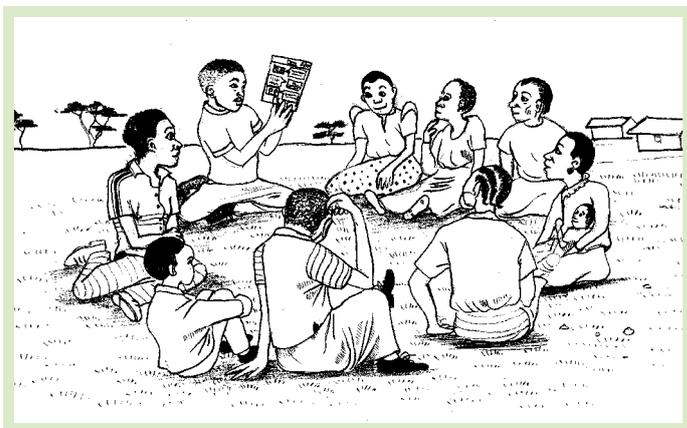
SP – sulfadoxina-pirimetamina

TACT – enfoque na terapia combinada à base de artemisina

OMS – Organização Mundial de Saúde

## Introdução

---



Este manual complementa o “GUIA DE FORMAÇÃO E MANUAL DO ORGANIZADOR PARA O TESTE DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DA MALÁRIA” elaborado pelo programa nacional de controlo da malária (PNCM) da Tanzânia. Este manual foi elaborado pelo programa conjunto para a malária (PCM), em Moshi, e visa ajudar os funcionários dos serviços de saúde a implementar a nova política de gestão de doenças febris.

A formação reconhece os desafios que os funcionários dos serviços de saúde têm de superar quando introduzem os mRDT na sua prática. Os funcionários dos serviços de saúde têm de alterar hábitos de longa data e lidar com as expectativas da comunidade quando efectuam o diagnóstico da malária e tratam doenças febris. Até recentemente o tratamento presuntivo constituía a regra, mas as novas directrizes vieram contrariar esta prática comum.

TACT significa "enfoque na ACT" (terapia combinada à base de artemisina) e visa identificar as melhores formas de utilizar testes de diagnóstico rápido (RDT), de modo a assegurar que:

- os pacientes com malária **RECEBEM** tratamento
- os pacientes que não padeçam de malária **NÃO RECEBEM ACT** mas recebem tratamento para a sua possível doença

A formação sobre o ensaio TACT recorre à formação interactiva em pequenos grupos no local de trabalho para permitir a introdução de alterações mediante o desenvolvimento da capacidade, por parte dos funcionários dos serviços de saúde, para encontrar formas de aderir aos mRDT e, assim, mudar as suas práticas a longo prazo.

Bem-vindo à formação – esperamos que desfrute do processo de mudança!

## Sumário do curso do ensaio TACT



O curso do ensaio TACT visa ajudá-lo a integrar os mRDT nas práticas clínicas.

Módulo 1	Módulo 2	Módulo 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A malária está em declínio, mas é muitas vezes sobrediagnosticada.</li> <li>• Os mRDT podem ajudar a resolver este problema.</li> <li>• O ensaio TACT visa ajudar os funcionários dos serviços de saúde a utilizar mRDT para assegurar que as ACT são utilizadas adequadamente, garantido, simultaneamente, o tratamento das doenças não associadas à malária.</li> <li>• Existem ferramentas para ajudar os funcionários dos serviços de saúde a superar os desafios da utilização dos RDT e a agir de acordo com os seus resultados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessita de avaliar eficazmente a existência de outras doenças febris quando o mRDT é negativo.</li> <li>• Necessita de comunicar os resultados do mRDT e o seu plano de gestão, e responder às necessidades e perguntas do paciente.</li> <li>• Necessita de ser confiante e reforçar a confiança de todos os pacientes em relação ao teste e à sua gestão adequada da febre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O desenvolvimento de um protocolo convencionado sobre “Como lidar com os desafios logísticos da utilização de mRDT” assegurará o cumprimento das novas directrizes sobre doenças febris.</li> <li>• Os desafios da implementação e cumprimento das recomendações sobre o mRDT podem ser complexos. Você consegue!</li> <li>• O cumprimento das recomendações sobre o mRDT exige uma compreensão sólida dos factos e fortes capacidades clínicas e de comunicação da sua parte, o funcionário dos serviços de saúde/prescritor.</li> </ul>

# MÓDULO 1

## **Adaptar-se à mudança**

- Fichas informativas
- Fichas de trabalho
- Trabalho de casa

## FICHAS INFORMATIVAS - MÓDULO 1

### Adaptação às mudanças no diagnóstico e gestão da malária

#### Módulo 1 Objectivos

No final do módulo, deverá ser capaz de:

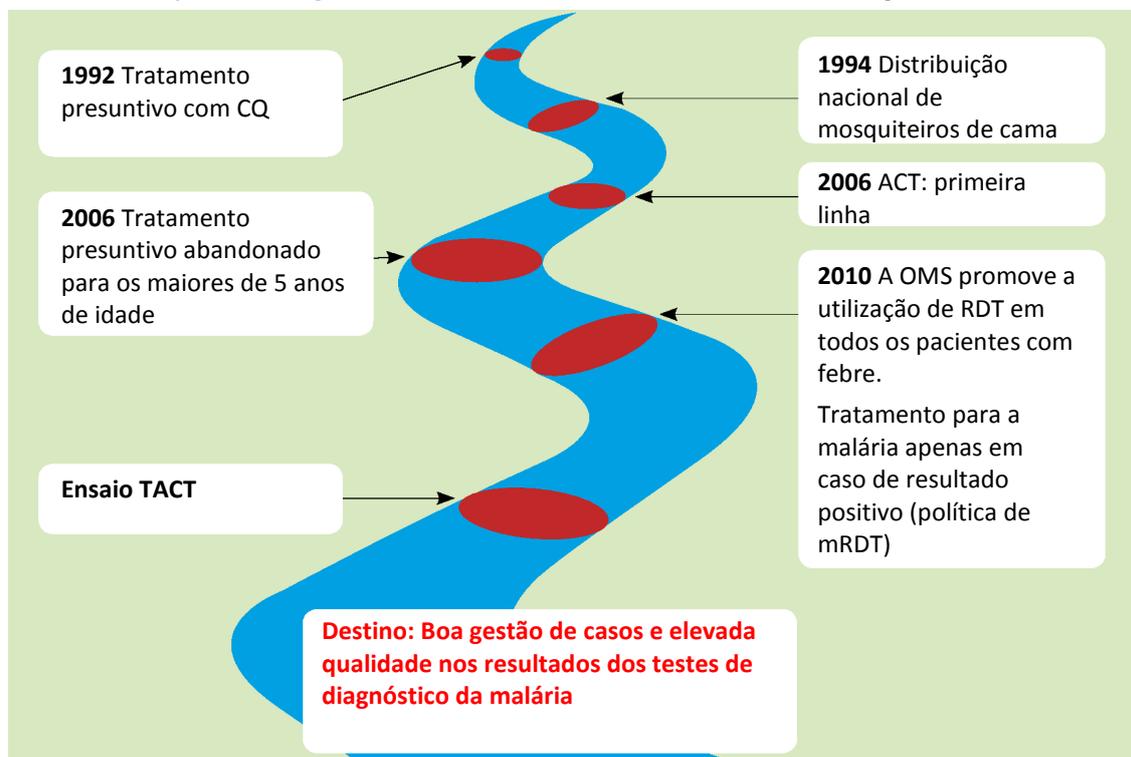
1. Compreender a finalidade do ensaio TACT.
2. Compreender e aceitar os motivos para as mudanças no diagnóstico e na gestão de doenças febris, com particular ênfase na malária.
3. Reflectir sobre os desafios associados à nova abordagem ao diagnóstico e gestão da malária.



#### Módulo 1 Resumo do conteúdo

- As directrizes têm sido adaptadas ao longo dos anos para superar as barreiras colocadas pela resistência aos medicamentos para a malária e pela alteração das formas de transmissão e, deste modo, alcançar as melhores práticas.
- Os prescritores têm adaptado as suas práticas para cumprir as directrizes sobre os medicamentos de primeira linha, mas estão um pouco atrasados em relação às novas directrizes sobre mRDT.
- O mRDT foi desenvolvido para os funcionários dos serviços de saúde como uma ferramenta para assegurar que "os pacientes com malária RECEBEM tratamento e os pacientes que não padeçam de malária NÃO RECEBEM ACT mas recebam tratamento para a sua possível doença".

**A caminhada pelo rio da gestão da malária:** Erradicar a malária – um longo caminho.



- Apesar do reduzido nível de transmissão da malária, temos de proteger a ACT da resistência aos medicamentos, e a utilização de mRDT, conjugada com a adesão aos resultados no tratamento da febre, permitirão alcançar este objectivo.

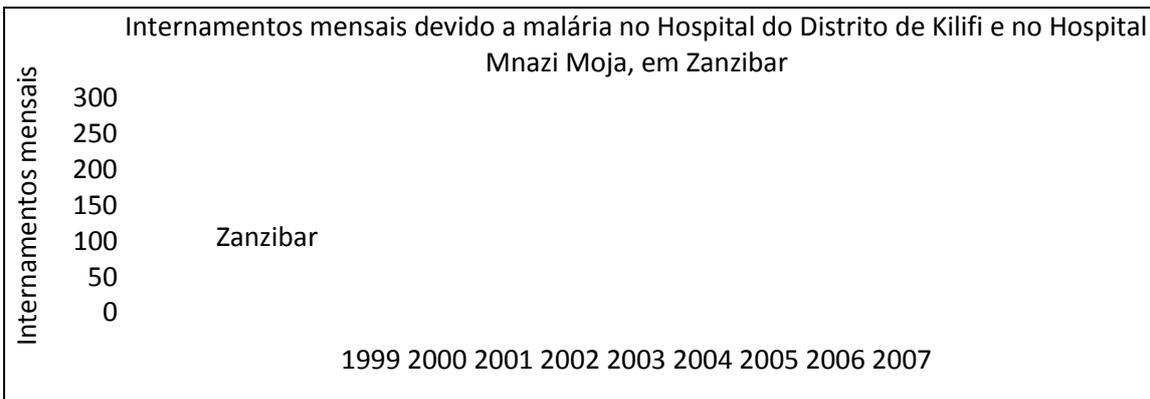
**Questionário "Verdadeiro-Falso-Debatível"!**

Ao compreendermos o fenómeno do sobrediagnóstico da malária e as alterações na transmissão da malária vemo-nos forçados a mudar a forma como gerimos as doenças febris.

Vejam os alguns resultados das investigações realizadas sobre esta matéria:

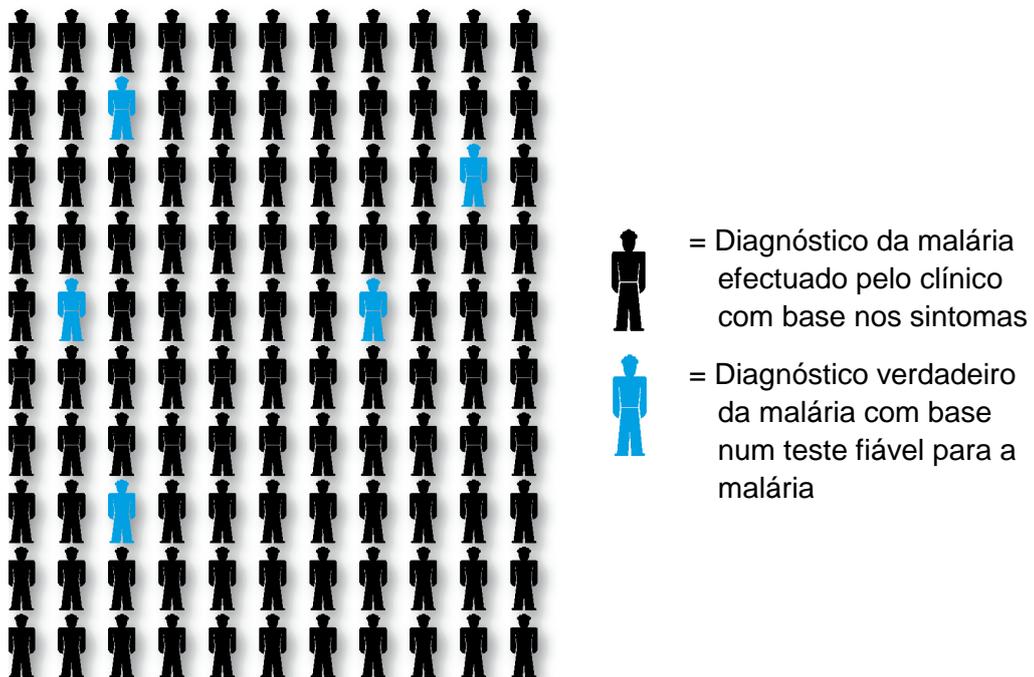
**1. A alteração do quadro das doenças febris na nossa região:**

**Número de internamentos hospitalares devidos a malária: 1999–2007?**



**2. O sobrediagnóstico da malária numa imagem reveladora**

**Quão comum foi o sobrediagnóstico da malária na sua zona em 2009?**



**Na realidade:**

- Em 2009, apenas 5 em 100 (5%) pacientes com "malária" em Moshi tinham verdadeiramente malária
- Em 2009, apenas 10 em 100 (10%) pacientes com "malária" em Muheza tinham verdadeiramente malária
- Resultados semelhantes nos distritos de Handeni e Hai em 2009

### 3. Quais são as causas de febre mais comuns quando a causa não é a malária?



= Diagnóstico verdadeiro da malária com base num teste de malária fiável

Um paciente febril com uma doença de pouca gravidade, sem "causa óbvia de doença" e um RDT negativo tem provavelmente uma infecção viral – e a probabilidade aumenta se o paciente tiver corrimento nasal ou dores de garganta.

#### As três causas mais óbvias de febre – "Top 3"

Infecção do ouvido	Antecedentes de febre nos últimos 2 dias e um dos seguintes sintomas: pus no canal auditivo ou dores de ouvidos, ou se a criança puxa as orelhas e chora.
Infecção dos tecidos moles	Pele vermelha inchada ou bolha de tamanho superior a um polegar.
Infecção urinária	Dor ao urinar, urinar com demasiada frequência, urina turva, chorar ao urinar (nas crianças).

#### Outras causas

Pneumonia	Tosse, dificuldade em respirar e aumento da frequência respiratória, consoante a idade.
Constipação comum	Corrimento nasal, dores de garganta.
Infecção do aparelho respiratório superior	Tosse, dores de garganta mas sem dificuldade em respirar.
Amigdalite / faringite	Fortes dores de garganta, amígdalas inchadas com pus e dores de garganta.
Diarreia	Fazer fezes moles mais de 3 vezes em 24 horas.

#### Mensagens a destacar do debate:

- A transmissão da malária está em declínio nesta zona e na África Oriental em geral
- A malária é sobrediagnosticada
- O sobrediagnóstico da malária tem efeitos negativos
- O diagnóstico clínico da malária não é fiável
- O mRDT é mais fiável do que a microscopia de rotina para a malária
- Não devem ser receitados antibióticos a todos os pacientes com resultados negativos no teste
- As causas alternativas de febre são comuns
- Integrar as directrizes na prática: Observar as melhores práticas quando integrar as directrizes na prática.

#### Sumário do Módulo 1

- A malária está em declínio, mas é muitas vezes sobrediagnosticada
- Os mRDT podem ajudar a resolver este problema
- O ensaio TACT visa ajudar os funcionários dos serviços de saúde a utilizar mRDT para assegurar que as ACT são utilizadas adequadamente e que as doenças não associadas à malária são tratadas
- Existem ferramentas para ajudar os funcionários dos serviços de saúde a superar os desafios da utilização dos RDT e a agir de acordo com os seus resultados

**FICHAS DE TRABALHO - MÓDULO 1**

---

**Módulo 1 Ficha de Trabalho 1: Questionário para os participantes que assistam à dramatização**

---

Imagine que o(s) clínico(s) desta dramatização é(são) seu(s) colega(s) – enquanto assiste à dramatização tente responder às seguintes perguntas:

1. Quais são os desafios que se colocam ao clínico nesta dramatização, enquanto ele procura aderir às práticas sobre a malária e sobre a gestão das doenças febris?

2. Como acha que o clínico retratado na dramatização lidou com os desafios que enfrentou, enquanto procurava cumprir as recomendações sobre as práticas?

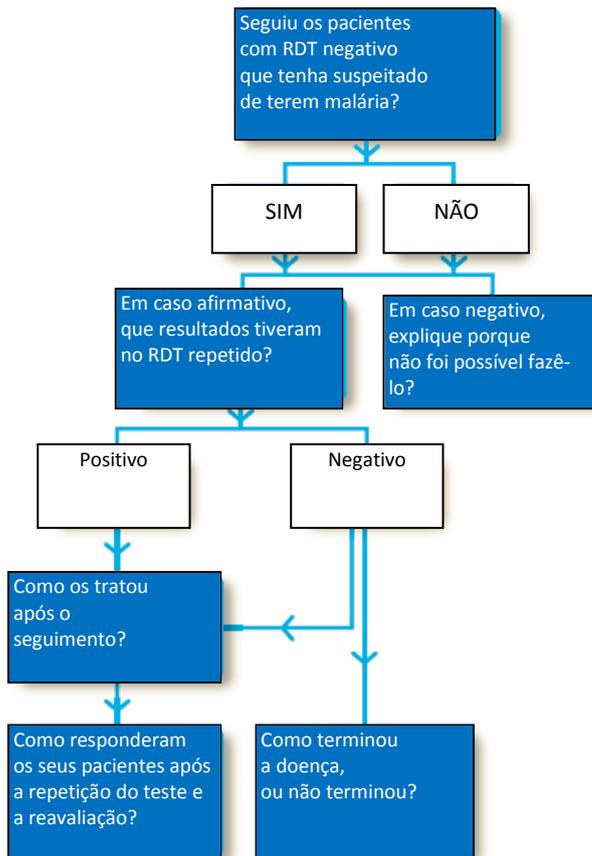
3. Tem outras sugestões sobre a forma como o clínico deve lidar com os pedidos do paciente e com o *feedback* do seu colega?

**TRABALHO DE CASA - MÓDULO 1**

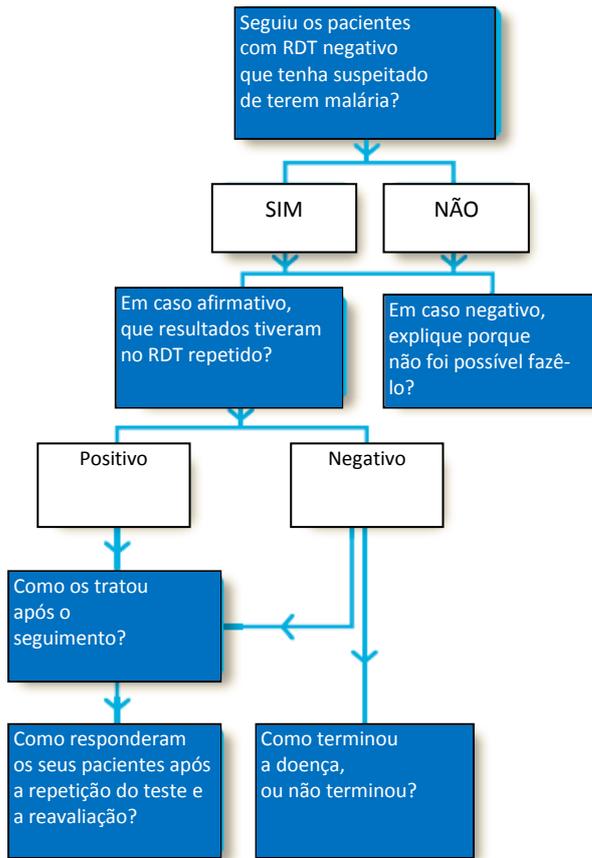
**Trabalho de casa: Modulo 1 Auto-avaliação: gestão de pacientes com mRDT negativo**

Este exercício é uma auto-avaliação, a realizar durante a gestão de pacientes com mRDT negativo. Faça o seguimento de 3 pacientes cujo mRDT tenha sido negativo e que não tenham recebido qualquer tratamento para a malária e, seguidamente, responda às questões do fluxograma que se segue.

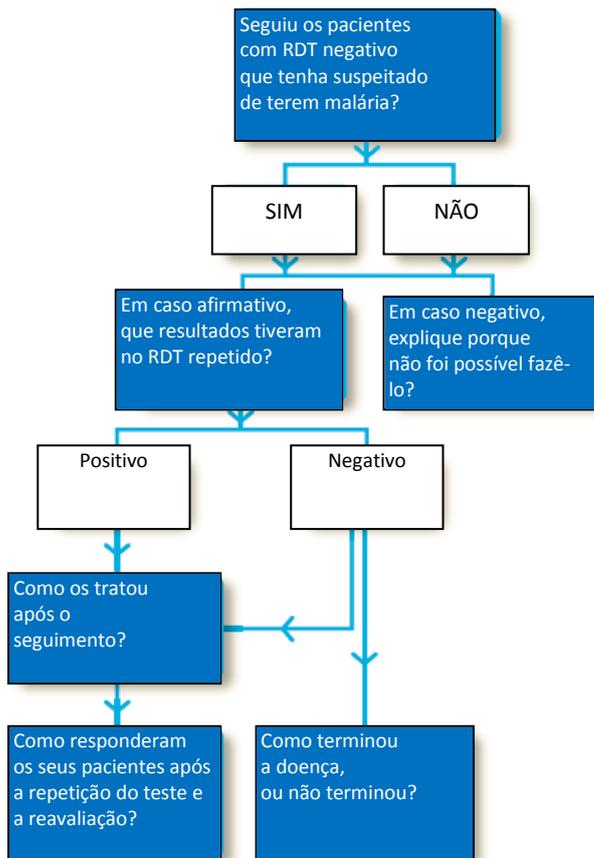
**Consulta / Paciente n.º 1**



**Consulta / Paciente n.º 2**



**Consulta / Paciente n.º 3**





# MÓDULO 2

## **Actuar com Confiança**

- Fichas informativas
- Fichas de trabalho
- Trabalho de casa



## FICHAS INFORMATIVAS - MÓDULO 2

---

### Actuar com confiança ao usar mRDT: Ferramentas para permitir a mudança na gestão das doenças febris

---

#### Módulo 2 Objectivos

No final do módulo, deverá ser capaz de:

1. Reconhecer o papel do ciclo de confiança no cumprimento das directrizes sobre mRDT.
2. Demonstrar possuir capacidades para comunicar de forma eficaz, incluindo a negociação com os pacientes que discordem da gestão clínica recomendada.

#### Módulo 2 Resumo do conteúdo

- As directrizes têm sido adaptadas ao longo dos anos para superar as barreiras colocadas pela resistência aos medicamentos para a malária e pela alteração das formas de transmissão e, deste modo, assegurar as melhores práticas.
- Os prescritores têm adaptado as suas práticas para cumprir as directrizes sobre os medicamentos de primeira linha, mas estão um pouco atrasados em relação às novas directrizes sobre mRDT
- O mRDT foi desenvolvido para os funcionários dos serviços de saúde como uma ferramenta para assegurar que "os pacientes com malária RECEBEM tratamento e os pacientes que não padeçam de malária NÃO RECEBEM ACT mas recebam tratamento para a sua possível doença".

#### O ciclo de confiança

Um clínico  
confiante:



Cliente que  
confia

Confiar no teste

Um clínico confiante:

1. Conhece e compreende os factos.
2. Comunica habilmente sobre a importância do mRDT aos pacientes e colegas.
3. Reforça a confiança dos pacientes nos novos procedimentos e ajuda a mudar as suas expectativas.
4. Realiza e interpreta o teste de forma hábil.
5. Gere o resultado do teste e efectua o tratamento de forma adequada, de acordo com o resultado do teste.
6. Sabe como proceder se o mRDT não estiver disponível.
7. Aceita o *feedback* dos colegas e pacientes.

**O teste da fiabilidade – preditores clínicos versus mRDT**

Potenciais preditores de malária nas crianças

Predictor – Indicador de malária numa criança	Rácio de probabilidades	Sensibilidade	Especificidade
Diminuição do apetite	1,8	72%	49%
Aumento da sonolência	1,8	82%	34%
Ausência de tosse	1,9	65%	60%
Palidez	1,8	43%	79%
Aumento da frequência respiratória	1,9	67%	57%
Baço palpável	4,0	96%	17%
Tremores/arrepios	1,7	72%	47%

**Sensibilidade:** a percentagem de crianças/pacientes com malária que são identificados como tendo um dos sintomas preditores e são igualmente diagnosticados com malária.

**Especificidade:** a percentagem de crianças/pacientes que não estão doentes com malária e não têm um dos sintomas preditores.

**Rácio de Probabilidades (*odds ratio*):** este rácio descreve a força da associação ou relação entre os sintomas do predictor e o ter ou não ter malária.

**Por exemplo**

De acordo com esta fonte de dados, o baço palpável é o predictor da malária mais forte entre as crianças, com uma associação/relação ou rácio de probabilidades muito forte.

**Ferramentas para reforçar a sua confiança na sua prática: A ferramenta do *feedback***

- Os funcionários dos serviços de saúde necessitam de uma prática contínua, de auto-reflexão e de *feedback* construtivo para reforçar a sua capacidade para gerir com confiança e de forma adequada os pacientes que apresentem febre e para não aplicar o tratamento para a malária aos pacientes cujo mRDT seja negativo.

**Lista de controlo/modelo de *feedback* para dramatização**

<b>Lista de controlo</b>			
	Muito bem realizado Competente	Parcialmente realizado	Não realizado
Cumprimentar o paciente e explicar o que vai fazer			
Assegurar-se de que o paciente está confortável (sentado ou deitado)			
Avaliar se tem febre			
Confirmar se tem doenças graves			
Perguntar qual é a principal queixa			
Perguntar ao paciente se tem qualquer outra queixa ou preocupação			
Examinar o paciente			
Se for indicada a utilização do RDT, explicar ao paciente a necessidade de realizar o mRDT			
mRDT realizado			
Prescrição de acordo com o resultado do RDT			
Explica ao paciente o mRDT negativo e as consequências (seguimento)			
<b>Comunicação geral</b>			
Claro			
Simples			
Rigorous			
Ouviu o paciente			
Perguntou se o paciente compreendeu o tratamento			
Demonstra uma confiança geral no teste			
Reforça a confiança do paciente no clínico			
Outros comentários			

**Sumário do Módulo 2**

Enquanto funcionário dos serviços de saúde qualificado e confiante, deve:

- Avaliar eficazmente a existência de outras doenças febris quando o mRDT é negativo.
- Comunicar os resultados e o seu plano de gestão, e responder às necessidades e perguntas do paciente.
- Ser confiante e reforçar a confiança dos pacientes em relação ao teste e na sua gestão adequada da febre.
- Empregar as melhores práticas em matéria de cuidados apesar dos desafios que enfrenta quando adere aos mRDT no seu contexto clínico.

**Trabalho de casa Módulo 2**

---

**Trabalho de casa**

Descreva 3 consultas realizadas durante o mês passado em que tenha sido difícil ou impossível efectuar testes a pacientes com doença febril de pouca gravidade com suspeita de malária.

**Relativamente à consulta 1:**

1) Defina a dificuldade ou o motivo que causou a dificuldade ou impossibilidade:

---

---

---

---

---

---

---

---

2) Descreva porque ocorreu a dificuldade:

---

---

---

---

---

---

---

---

3) O que tentou fazer para superar o problema?

---

---

---

---

---

---

---

---

4) Qual foi o desfecho da consulta – acabou por submeter o paciente ao teste?

SIM                      NÃO

**Relativamente à consulta 2:**

1) Defina a dificuldade ou o motivo que causou a dificuldade ou impossibilidade:

---

---

---

---

---

---

---

---

2) Descreva porque ocorreu a dificuldade:

---

---

---

---

---

---

---

---

3) O que tentou fazer para superar o problema?

---

---

---

---

---

---

---

---

4) Qual foi o desfecho da consulta – acabou por submeter o paciente ao teste?

SIM                      NÃO

**Relativamente à consulta 3:**

1) Defina a dificuldade ou o motivo que causou a dificuldade ou impossibilidade:

---

---

---

---

---

---

---

---

2) Descreva porque ocorreu a dificuldade:

---

---

---

---

---

---

---

---

3) O que tentou fazer para superar o problema?

---

---

---

---

---

---

---

---

4) Qual foi o desfecho da consulta – acabou por submeter o paciente ao teste?

SIM

NÃO

# MÓDULO 3

## Suster a mudança

- Fichas informativas
- Fichas de trabalho
- Trabalho de casa



## FICHAS INFORMATIVAS - MÓDULO 3

---

### Suster a mudança na prática

---

#### Módulo 3 Objectivos

No final do módulo, deverá ser capaz de:

1. Resumir os principais resultados dos dois módulos anteriores
2. Identificar a fase individual da mudança em relação à adesão ao mRDT.
3. Demonstrar ter capacidade para resolver um desafio logístico envolvendo mRDT.
4. Praticar a integração dos mRDT recorrendo a dramatizações estimulantes.



#### Módulo 3 Resumo do conteúdo

##### Auto-avaliação – avaliar a fase da mudança na prática

- Os participantes estão a mudar os comportamentos e a caminhar no sentido do cumprimento total das directrizes sobre mRDT.
- O desenvolvimento de um protocolo convencionado sobre “Como lidar com os desafios logísticos da utilização de mRDT” assegurará o cumprimento das novas directrizes sobre doenças febris.

##### Dramatização

- Os desafios da implementação e cumprimento das recomendações sobre mRDT podem ser complexos.
- O cumprimento das recomendações sobre mRDT exige uma compreensão sólida dos factos e fortes capacidades clínicas e de comunicação por parte do funcionário dos serviços de saúde/prescritor.

FICHAS DE TRABALHO - MÓDULO 3

---

Módulo 3 Ficha de Trabalho 1: Auto-avaliação sobre o processo de mudança

---

**Actividade A: Auto-avaliação – avaliar a fase da mudança na prática**

O objectivo deste exercício consiste em dar-lhe a oportunidade de reflectir sobre quanto mudou desde o início do curso. Esta informação não tem de ser partilhada com ninguém.

A linha representa o processo de mudança. Quando chegaram, a maior parte de vós encontrava-se no ponto **A** (todos os pacientes com doença febril de pouca gravidade recebiam tratamento presuntivo e não eram sujeitos a teste). Agora estão todos mais à frente na linha, a caminho do **Z** (sendo que o Z significa que todos os pacientes com doença febril de pouca gravidade são submetidos ao mRDT e geridos de acordo com os resultados).

Individualmente, coloquem um X sobre o local onde acham que se encontram hoje.

Consultem o vosso trabalho de casa do Módulo 1 e reflectam: estão actualmente a conseguir efectuar o teste aos pacientes com febre 25% das vezes? 50% das vezes? Ou 75% das vezes? Antes de colocarem o X.

Têm 5 minutos.



---

Todos os pacientes com doença febril de pouca gravidade recebem tratamento presuntivo e não são submetidos a testes



---

Todos os pacientes com doença febril de pouca gravidade são submetidos ao mRDT e geridos de acordo com os resultados

FICHAS DE TRABALHO - MÓDULO 3

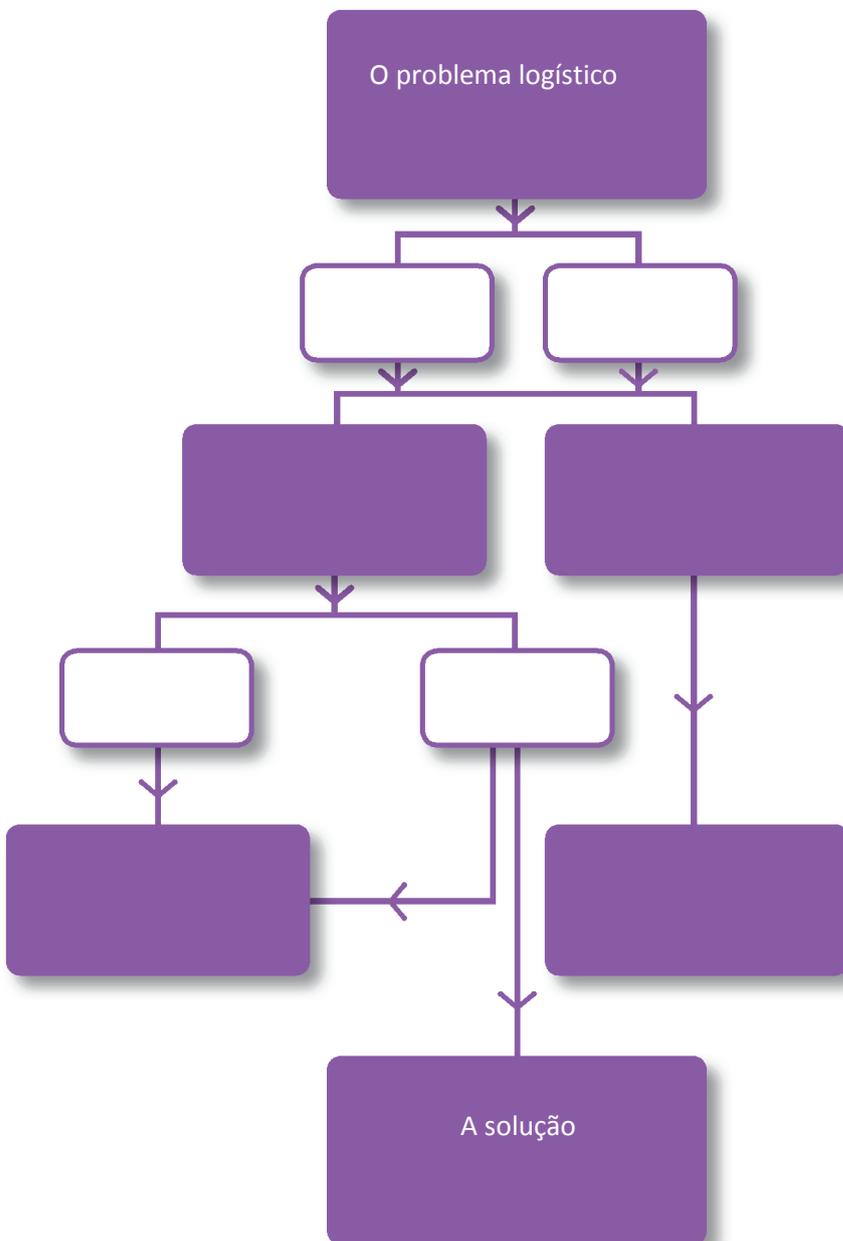
Módulo 3 Ficha de Trabalho 2: Melhores práticas quando se enfrentam desafios na adesão aos mRDT

Consultar o seu trabalho de casa do Módulo 2

Escolha um dos problemas logísticos que surgiram no seu trabalho de casa do Módulo 2, quando descreveu 3 consultas realizadas durante o mês passado em que foi difícil ou impossível efectuar testes a pacientes com doença febril de pouca gravidade com suspeita de malária. Utilize este fluxograma em branco para discutir o problema logístico que enfrentou. Preencha o fluxograma com base no seguinte objectivo final:

“Encontrar uma forma de resolver o desafio logístico de um modo que seja viável na sua clínica.”

Soluções práticas para problemas logísticos



## RESPOSTAS A PERGUNTAS FREQUENTES

---

### P. Quão comum é a malária?

- R. Nos últimos dez anos tem-se assistido a um declínio acentuado da malária em toda a África Oriental. Não se conhecem bem as razões do declínio, mas parece dever-se à introdução da SP em 2001 e ao aumento continuado da utilização de RTI por crianças de tenra idade.

Um estudo realizado no Quênia demonstrou que o declínio proporcional estimado de casos de malária em Kilifi, Kwale e Malindi foi de 63%, 53% e 28%, respectivamente (Okiro *et al.*, 2007). Outro estudo realizado em Zanzibar veio demonstrar que os internamentos por malária entre as crianças com menos de 14 anos de idade diminuiu em 77%. (Bhattarai *et al.*, 2007).

### P. É verdade que a malária é sobrediagnosticada na Tanzânia?

- R. Sim, os estudos realizados têm vindo a demonstrar que de entre os pacientes aos quais foram receitados medicamentos para a malária apenas alguns deles tinham efectivamente a doença. Nas zonas onde a incidência da malária é reduzida, até 95% dos diagnósticos de malária são inexactos (Reyburn *et al.*, 2006). Numa zona que costumava ser hiperendémica de malária, 99,6% dos indivíduos que foram tratados com ACT estavam, de facto, livres de parasitas da malária. (Mwanziva *et al.*, 2008). A Malária é comumente sobrediagnosticada em pacientes que apresentam doenças graves, o que resulta no não tratamento das causas alternativas de infecções graves. (Reyburn *et al.*, 2004).

### P. É possível distinguir a malária de outras causas comuns de febre?

- R. Não. A malária é uma doença não específica, uma vez que as suas características se sobrepõem às características de outras doenças (Chandramohan *et al.*, 2002). É difícil diagnosticar clinicamente a malária sem uma confirmação parasitológica.

### P. O mRDT é exacto?

- R. Nenhum teste é perfeito. Por vezes, pessoas com malária obtêm um resultado positivo no mRDT (falso positivo) e, outras vezes, pessoas com malária obtêm um resultado negativo no mRDT (falso negativo). Concluiu-se que o mRDT é mais exacto do que a microscopia de rotina. (Reyburn *et al.*, 2007, Zurovac *et al.*, 2006).

### P. A quem devo aplicar os mRDT?

- R. De acordo com as directrizes, todos os pacientes com doenças pouco graves devem efectuar o teste. Isto significa que NÃO devemos disponibilizar um medicamento para a malária sem um mRDT positivo.

### P. E se eu tiver obtido um grande número de mRDT negativos, devo confiar no teste?

- R. O mRDT é um bom teste – confirmámos que é 95% exacto. A probabilidade de um resultado de um mRDT ser verdadeiro é determinada por dois factores: o nível de qualidade do teste e a taxa de incidência da doença na região. Se estiver numa zona na qual apenas 10% dos pacientes têm efectivamente malária, é ALTAMENTE PROVÁVEL QUE UM RESULTADO NEGATIVO SEJA VERDADEIRO!

## RESPOSTAS A PERGUNTAS FREQUENTES

---

### **P. E a sustentabilidade dos RDT?**

**R.** Os RDT já foram comprovados pela Agência Tanzaniana dos Medicamentos e da Alimentação e são recomendados para o diagnóstico de malária de pouca gravidade em infraestruturas de cuidados de saúde primários pelo PNCM na Tanzânia. O PNCM, com o apoio do Fundo Global, começou a utilizar estes mRDT no início de 2010, e continua a fazê-lo.

### **P. E se eu usar a minha experiência e juízo clínico para tratar a malária?**

**R.** Já vimos que a malária é uma doença não específica. Ao usar o juízo clínico e a sua própria experiência, existe a possibilidade de não identificar outras causas de febre que podem necessitar de outro tipo de tratamento (por exemplo, a pneumonia).

### **P. Se o teste for negativo, como posso ter a certeza de que não é malária?**

**R.** O mRDT tem uma exactidão de 95%. Os resultados negativos falsos ("diagnósticos de malária falhados") são raros, mas esta categoria de pacientes tem de ser analisada mais cuidadosamente. Estes pacientes podem ser examinados para identificar outras causas de febre, sendo que se estas não forem óbvias pode ser-lhes disponibilizado paracetamol e ser-lhes solicitado que regressem caso se não se sentirem melhor – nesse caso poderá repetir-se o mRDT.

### **P. Se não é malária, o que pode ser?**

**R.** Há várias doenças comuns que provocam febre, como por exemplo as infecções do aparelho respiratório superior, as constipações comuns, a pneumonia, as infecções virais, etc. Além disso, as infecções urinárias, as infecções da pele e as infecções dos ouvidos também provocam febre. Estes três problemas de saúde foram classificados nas directrizes como "causas de febre alternativas óbvias".

### **P. E se não houver *stocks* de ALu, posso usar outros medicamentos para a malária, como a SP?**

**R.** Não. A ALu deve ser sempre o tratamento de primeira linha para a malária de pouca gravidade (directriz da Tanzânia). Para evitar ficar nessa situação, certifique-se de que a sua infraestrutura de saúde não esgota os seus *stocks*, particularmente de ALu. A SP destina-se ao tratamento preventivo intermitente em mulheres grávidas.



ENSAIO TACT

# REFERÊNCIA

Artigos de  
investigação

## Utilização de algoritmos clínicos para o diagnóstico da malária<sup>1</sup>

Daniel Chandramohan, Shabbar Jaffar e Brian Greenwood

*Departamento de Doenças Infecciosas e Tropicais, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido*

**Sumário** Foram feitas várias tentativas para identificar algoritmos de sintomas e sinais para diagnosticar a malária. Neste artigo, analisamos os resultados de estudos publicados e avaliamos os riscos e benefícios desta abordagem em diferentes contextos epidemiológicos. Apesar de nas zonas de baixa prevalência o risco do não tratamento da malária resultante da utilização de algoritmos ser reduzido, a redução no desperdício de medicamentos não foi significativa. As probabilidades de desperdício de medicamentos aumentaram em 1,49 (limite de confiança de 95% 1,45–1,51) por cada redução de 10% na prevalência da malária. Em zonas altamente endémicas, os algoritmos apresentaram um elevado risco de não tratamento da malária. As probabilidades de não tratamento aumentaram em 1,57 (limite de confiança de 95% 1,50–1,65) por cada aumento de 10% na prevalência. Além disso, os melhores algoritmos clínicos para diagnosticar a malária foram específicos de determinados locais. Concluímos que a exactidão dos algoritmos clínicos no diagnóstico da malária não é suficiente para determinar se devem ser disponibilizados medicamentos para a malária às crianças que apresentem doença febril. Nas zonas altamente endémicas onde não existe apoio laboratorial, a política de disponibilizar medicamentos para a malária a todas as crianças que apresentem doença febril, que é recomendada pela iniciativa de gestão integrada de doenças infantis, é inadequada.

**palavras-chave** algoritmo, malária, diagnóstico

**correspondência** Daniel Chandramohan, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, WC1E 7HT London, Reino Unido.  
E-mail: daniel.chandramohan@lshtm.ac.uk

### Introdução

O diagnóstico exacto da malária é essencial para assegurar que os indivíduos que sofrem desta doença recebem tratamento adequado e que os medicamentos para a malária não são desperdiçados no tratamento de pacientes com outros problemas de saúde. Porém, uma vez que os sintomas e sinais de malária sem complicações se sobrepõem aos sintomas que caracterizam outras doenças febris, mesmo os médicos experientes têm dificuldade em diagnosticar a malária: pediatras na Gâmbia (Olaleye *et al.* 1998) e na Tanzânia (Rooth e Bjorkman 1992) diagnosticaram a malária em crianças utilizando apenas as suas capacidades clínicas com sensibilidades de 86% e 99% e especificidades de 61% e 52%, respectivamente. Em muitas zonas endémicas de malária, a maioria dos pacientes com doença febril aguda obtém medicamentos para a malária junto de funcionários dos serviços de saúde primários (situados numa clínica ou comunidade), de ajudantes de farmácia com pouca formação clínica ou de lojistas ou vendedores de medicamentos que não receberam formação formal sobre o diagnóstico

da malária. Uma vez que estes fornecedores de tratamentos oferecem medicamentos para a malária a quase todas as pessoas com antecedentes de febre, a sensibilidade do seu diagnóstico da malária é de aproximadamente 100%, mas a especificidade do seu diagnóstico é provavelmente muito baixa. Por exemplo, o diagnóstico da malária por auxiliares médicos na Tanzânia (Rooth e Bjorkman 1992) teve uma especificidade de apenas 13%. No Níger, o diagnóstico da malária por funcionários dos serviços de saúde primária urbana teve uma especificidade de 21% durante a estação seca e de 0% durante a estação das chuvas (Oliver *et al.* 1991)

A prescrição de tratamento presuntivo para a malária com um limiar muito baixo de suspeita afigurava-se razoável numa altura em que os parasitas da malária eram sensíveis à cloroquina, uma vez que a cloroquina é segura e barata. Porém, é necessário um nível mais elevado de exactidão no diagnóstico nas zonas onde exista resistência à cloroquina, devido à necessidade de tratamento com medicamentos mais dispendiosos e potencialmente mais perigosos. Uma das abordagens que têm sido ensaiadas para melhorar a exactidão do diagnóstico da malária pelos prestadores de cuidados de saúde primários consiste em dar-lhes formação sobre a utilização de algoritmos simplificados baseados nos sintomas e sinais. A principal assunção desta abordagem sindrómica é a de que a infecção por malária clínica tem uma constelação reconhecível de sintomas e sinais. Foram feitas várias tentativas

<sup>1</sup> Esta publicação é o resultado de um programa de investigação financiado pelo Departamento do Desenvolvimento Internacional do Reino Unido (DFID). As opiniões expressas não correspondem necessariamente às opiniões do DFID.

para testar esta assunção e para identificar as síndromes com os melhores valores predictivos para diagnosticar a malária clínica.

#### Metodologia dos estudos que avaliam a abordagem sindrómica ao diagnóstico da malária

A Tabela 1 contém um resumo da metodologia dos estudos que avaliaram a abordagem sindrómica ao diagnóstico da malária nas crianças e das características demográficas e epidemiológicas das populações estudadas. Os estudos que não fizeram a separação entre os dados das crianças e dos adultos foram excluídos desta análise. De entre os estudos que incluíram crianças e adultos, apenas foram incluídos na análise os dados relativos às crianças.

Todos os estudos incidiram sobre crianças que se apresentaram numa infraestrutura de saúde com febre ou com antecedentes de febre (Tabela 1). Um dos estudos incluiu pacientes identificados durante visitas ao domicílio bem como pacientes que se apresentaram numa clínica (Gomes *et al.* 1994) Na maioria dos estudos conduzidos em zonas de transmissão sazonal, o período de estudo incluiu as estações de transmissão elevada e reduzida. O nível de transmissão da malária variou entre os vários locais, oscilando entre a hipo e a holoendemia, tendo a proporção de doenças febris atribuíveis à malária nas populações estudadas oscilado entre os 6% e os 73% (Tabela 3). Alguns estudos incluíram apenas pacientes com infecção por *Plasmodium falciparum*, enquanto outros incluíram casos de infecção por *P. falciparum* ou *P. vivax*.

Na maioria dos estudos, os pacientes foram classificados como casos de malária quando o resultado do exame de lâmina de sangue foi positivo e como sujeitos de controlo sem malária quando o resultado do mesmo exame foi negativo. Em dois estudos foram exigidos níveis de parasitemia superiores a um nível de limiar para diagnosticar a malária. A força da associação entre os sintomas/sinais individuais (predictores) e o diagnóstico de malária foi avaliada pela estimativa do risco relativo (ou rácios de probabilidades) da presença ou ausência de predictores nos casos quando comparada com os sujeitos de controlo sem malária. Todos os estudos identificaram algoritmos de diagnóstico da malária através da adição de predictores com uma associação positiva ou negativa forte com os casos de malária. Estudos realizados recentemente na Gâmbia e na Índia desenvolveram um sistema de pontuação através de uma simples contagem de predictores a partir de uma lista de sinais e sintomas escolhidos com base na importância estatística e no juízo clínico. Em todos os estudos, a sensibilidade, especificidade e/ou valores predictivos dos algoritmos de diagnóstico foram estimados através da comparação entre os diagnósticos obtidos com base nos predictores e o diagnóstico "padrão" obtido com base nos resultados do exame de lâmina de sangue.

#### Predictores da malária clínica

A força estatística da associação entre certos sinais e sintomas (predictores da malária frequentemente avaliados)

e a malária clínica, e a sua sensibilidade e especificidade para diagnosticar a malária estão ilustrados na Tabela 2. A relação entre os diversos predictores da malária e a malária clínica variou entre as populações estudadas. Por exemplo, na Gâmbia as crianças com malária tinham uma probabilidade duas vezes maior de ter antecedentes de falta de apetite, mas na Índia e na Etiópia a probabilidade de os casos de malária terem antecedentes de falta de apetite era menor (OR 0,65 e 0,83, respectivamente). Do mesmo modo, dois estudos realizados na Gâmbia registaram uma forte associação entre a sensação de calor na apalpação e a malária (RR de 11,6 e 15,3) mas tal não foi observado na Índia (OR de 1,4). Por outro lado, a ausência de tosse, a presença de palidez nas palmas ou no leito ungueal e o baço palpável foram associados à malária clínica em diversas populações estudadas. Contudo, nenhum dos predictores registou individualmente um nível de sensibilidade e especificidade aceitável. Na Gâmbia, o corpo quente e o exame torácico normal registaram a sensibilidade mais alta (99% e 96%, respectivamente), mas registaram uma especificidade muito reduzida (20% e 17%, respectivamente). Na Índia, a febre intermitente e o exame torácico normal registaram uma sensibilidade elevada (96% e 95%), mas uma especificidade fraca (9% e 4%). Na Tailândia, a anemia clínica, o baço palpável e o fígado palpável registaram uma especificidade elevada (> 90%) mas uma sensibilidade muito reduzida (5%–19%). Além disso, a sensibilidade e a especificidade dos potenciais predictores da malária variou de local para local. Por exemplo, o aumento da frequência respiratória registou uma sensibilidade e uma especificidade moderadas na Gâmbia (70% e 62%, respectivamente), mas registou uma sensibilidade fraca (10%) e uma especificidade elevada (91%) na Tailândia.

#### Síndromes com os melhores valores predictivos

A sensibilidade, a especificidade e os valores predictivos positivos e negativos das síndromes com os melhores valores predictivos para diagnosticar a malária nas crianças são indicados na Tabela 3. As síndromes com os melhores valores predictivos variaram de local para local. Por exemplo, a febre intermitente durante 2–3 dias registou uma sensibilidade e uma especificidade razoáveis na Tanzânia, mas isto não foi observado em qualquer outro estudo. Do mesmo modo, a temperatura rectal igual ou superior a 37,7°C e/ou a palidez no leito ungueal e/ou a esplenomegalia registaram uma sensibilidade razoavelmente elevada (85%) no Malawi, mas não noutras áreas estudadas. Os valores predictivos da síndrome, os antecedentes de febre + (arrepios ou suores) variaram significativamente entre os estudos das Filipinas e das zonas periurbanas da Gâmbia. Além disso, os valores predictivos positivos e negativos que são influenciados pela prevalência variaram significativamente entre as estações de transmissão elevada e reduzida na Etiópia.

A atribuição de uma pontuação numérica aos predictores da malária que estão fortemente associados à malária e a determinação de uma pontuação cumulativa para cada indivíduo permitiram obter um resultado promissor na Gâmbia. Utilizando um sistema de pontuação baseado em nove

**Tabela I** Contexto de estudo e metodologia dos estudos para a pesquisa de preditores de malária clínica nas crianças

Referência	Contexto	Estações de transmissão*	Faixa etária	Critérios de inscrição e dimensão da amostra	Padrão para o diagnóstico da malária	Dimensão da amostra	
						Malária	Não malária
Rooth e Bjorkman (1992)	Tanzânia; Zona rural; Hiperendémica	Elevada e reduzida combinadas	< 9 anos	Todas as crianças que se apresentaram na clínica em estudo com antecedentes de febre	Parasitemia e temperatura $\geq 37,5$ °C	395**	273**
Gomes <i>et al.</i> (1994)	Filipinas; Zona rural; Hiperendémica	Elevada e reduzida combinadas†	< 10 anos	Todas as crianças com febre ou antecedentes de febre identificadas em casa durante a vigilância activa ou que se apresentaram na clínica em estudo	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)	97†† 28‡‡	47†† 38‡‡
Genton <i>et al.</i> (1994)	Papua Nova Guiné; Zona rural; Holoendémica	Elevada e reduzida combinadas	< 10 anos	Todas as crianças diagnosticadas clinicamente como tendo malária por um enfermeiro no centro de saúde em estudo	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)§	1077	406
Redd <i>et al.</i> (1996)	Malawi; Zona rural; Hiperendémica	Apenas elevada	< 5 anos	Uma amostra aleatória de crianças (uma em quatro crianças no hospital 1 e duas em cada três crianças que se apresentaram no hospital 2 com qualquer doença)	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)§	672	452
Weber <i>et al.</i> (1997)	Gâmbia; Zona periurbana; Hipoendémica	Elevada e reduzida combinadas	< 5 anos	Uma amostra aleatória de crianças que se apresentaram no hospital em estudo com qualquer doença (primeiras sete crianças vistas em cada dia de inscrição)	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)¶	28	379
Luxemburger <i>et al.</i> (1998)	Tailândia; Zona rural; Mesoendémica	Elevada	2–15 anos	Todas as crianças que se apresentaram na clínica em estudo com febre ou com antecedentes de febre nos 3 dias anteriores	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)	299§§	299§§
Muhe <i>et al.</i> (1999)	Etiópia; Zona rural; Mesoendémica	Elevada e reduzida em separado	2 meses–5 anos	Uma amostra aleatória (cada uma em duas crianças) de crianças que se apresentaram com febre ou com antecedentes de febre no centro de saúde em estudo	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)§	511¶¶ 48***	1175¶¶ 756***
Olaleye <i>et al.</i> (1998)	Gâmbia; Zona periurbana; Hipoendémica	Apenas elevada	6 meses–9 anos	Todas as crianças que se apresentaram com antecedentes de febre nos 3 dias anteriores ou temperatura $\geq 37,5$ °C no centro de saúde em estudo	Parasitemia $\geq 5000/\mu\text{l}$ e temperatura axilar $\geq 38$ °C	189	248
Bojang <i>et al.</i> (2000)	Gâmbia; Zona periurbana; Hipoendémica	Apenas elevada‡	5 meses–9 anos	Todas as crianças que se apresentaram com antecedentes de febre nas 48 h anteriores no centro de saúde em estudo	Parasitemia $\geq 5000/\mu\text{l}$ e temperatura axilar $\geq 37,5$ °C	138	249
Chandramohan <i>et al.</i> (2001)	Índia; Zona urbana hipoendémica;	Elevada e reduzida combinadas	< 14 anos	Todas as crianças que se apresentaram com febre ou antecedentes de febre no hospital em estudo e que não tinham antecedentes de tomada de medicamentos para a presente doença	Parasitemia e (febre ou antecedentes de febre)	139	1806

\* Estações de transmissão incluídas na avaliação dos preditores da malária.

† Os valores predictivos nos períodos de transmissão elevada e reduzida também foram estudados em separado, mas esta análise incluiu tanto crianças como adultos.

‡ As crianças inscritas na estação de baixa transmissão não foram incluídas na análise, já que apenas um reduzido número cumpria os critérios para a malária (6/136).

§ Um valor mínimo de  $\geq 10000$  parasitas por  $\mu\text{l}$  foi igualmente utilizado numa análise secundária

¶ Um valor mínimo de  $\geq 5000$  parasitas por  $\mu\text{l}$  foi igualmente utilizado numa análise secundária

\*\* As 249 crianças apresentaram-se com 688 episódios febris; †† crianças inscritas em casa; ‡‡ crianças inscritas na clínica em estudo; §§ com correspondência para idade e sexo; ¶¶ crianças inscritas na estação de transmissão elevada; \*\*\* crianças inscritas na estação de transmissão reduzida.

**Tabela 2** Risco relativo, sensibilidade e especificidade dos potenciais preditores da malária clínica nas crianças

Preditores	Gambia <sup>1</sup>			Gambia <sup>2</sup>			Índia <sup>3</sup>			Tailândia <sup>4</sup>			Papua Nova Guiné <sup>5</sup>			Etiópia <sup>6</sup>		
	RR	Sen	Esp	RR	Sen	Esp	OR	Sen	Esp	OR	Sen	Esp	OR	Sen	Esp	OR	Sen	Esp
<b>Síntomas</b>																		
Diminuição do apetite	1,8*	72	49	2,0*	90	23	0,65	27	76	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,83	NR	NR
Aumento da sonolência	1,8*	82	34	1,7*	67	51		1	99	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tremores/arrepios	1,7*	72	47	1,7*	68	51	0,87	49	57	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2,7	44	86
Ausência de tosse	1,9*	65	60	1,3	37	73		54	64	1,6*	60	53	2,4*	57	65	2,4*	48	69
Febre intermitente	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,3	96	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,7*	NR	NR
Vómitos	NR	NR	NR	1,8	69	51	2,1*	24	81	2,7*	29	87	1,0	73	83	NR	NR	NR
Dor de cabeça	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,0	37	68	3,6*	83	42	NR	NR	NR	NR	NR	NR
							1,3											
							1,2											
<b>Sinais</b>																		
Sensação de calor na apalpação	11,6*	99	20	15,3*	98	39	1,4	37	70	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Temperatura ≥ 38 °C	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,7*	41	71	2,5*	51	71	1,8*	79	67	NR	NR	NR
Sonolência anormal	1,4*	16	91	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Palidez conjuntival	1,7*	33	84	1,1	33	71	1,0	32	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Palidez da palma/leito ungueal	1,8*	43	79	1,2	28	77	1,1	31	70	4,2*	5	99	NR	NR	NR	2,8*	54	82
Aumento da frequência respiratória	1,9*	67	57	2,5*	70	62	NR	NR	NR	1,1	10	91	NR	NR	NR	1,2	NR	NR
	1,8*	19	93	1,3*	32	78	3,5*	4	99	3,9*	11	97	NR	NR	NR	2,7*	NR	NR
Fígado palpável	1,7*	14	94	1,6*	36	79	1,9*	13	93	28,9*	17	97	3,3*	86	81	3,7*	50	90
Baço palpável	4,0*	96	17	NR	NR	NR	0,6	95	4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Exame torácico normal							1											

\*  $P < 0,05$ . RR, risco relativo, OR, rácio de probabilidades, Sen, sensibilidade expressa em percentagem, Esp, especificidade expressa em percentagem, NR, não relatado.

<sup>1</sup> Olae *et al.* (1998); <sup>2</sup> Bojang *et al.* (2000); <sup>3</sup> Chandramohan *et al.* (2001); <sup>4</sup> Luxemburger *et al.* (1998); <sup>5</sup> Genton *et al.* (1994); <sup>6</sup> Muhe *et al.* (1999).

**Tabela 3** Validade dos critérios de diagnóstico clínicos para diagnosticar a malária sem gravidade nas crianças

Contexto	SPR	Espécie de parasita (%)	Crítérios com os melhores valores predictivos	Sen	Esp	PPV	NPV
Tanzânia rural <sup>1</sup>	59	<i>Pf</i> 97 <i>Pm</i> 3	Febre intermitente 2–3 dias	73	98	99	71
Filipinas rurais <sup>2</sup>	67*	<i>Pf</i> 67 <i>Pv</i> 22	Antecedentes de febre + (arrepios e/ou suores)	55*	79*	84*	46*
Papua Nova Guiné Rural <sup>3</sup>	37† 73	Misto 11 <i>Pf</i> 55 <i>Pv</i> 22	Baço inchado + sem tosse	50† NR	89† NR	77† 90	70† NR
Malawi rural <sup>4</sup>	32‡ 60	<i>Pm</i> 6 Sobretudo <i>Pf</i>	Temperatura ≥ 38 °C‡ Temperatura rectal ≥ 37,7 °C ou palidez do leito ungueal ou esplenomegalia	NR 85	NR 41	46‡ 68	NR 64
Gâmbia periurbana <sup>5</sup>	7	Sobretudo <i>Pf</i>	Arrepios, suores ou tremores	93 94§	19 19§	8 5§	97 99§
Tailândia rural <sup>6</sup>	24	<i>Pf</i> 43 <i>Pv</i> 50 Misto 7	Antecedentes de febre + dor de cabeça + sem tosse	51	72	64	59
Etiópia rural <sup>7</sup>	30¶ 6%**	<i>Pf</i> 58 <i>Pv</i> 42 Misto 1	Antecedentes de febre + (antecedentes de ataque de malária prévio ou ausência de tosse ou palidez)	83¶ 75**	51¶ 60**	42¶ 11**	87¶ 97**
Gâmbia periurbana <sup>8</sup>	39††	Sobretudo <i>Pf</i>	Pontuação de malária ponderada ≥ 8§§ Pontuação de malária ponderada ≥ 9§§	88†† 61††	64†† 82††	65†† 72††	87†† 73††
Gâmbia periurbana <sup>9</sup>	35%‡‡	Sobretudo <i>Pf</i>	Pontuação de malária ponderada ≥ 7§§ Pontuação de malária ponderada ≥ 8§§	89‡‡ 70‡‡	63‡‡ 78‡‡	56‡‡ 63‡‡	90‡‡ 82‡‡
Índia urbana <sup>10</sup>	7%	<i>Pf</i> 16 <i>Pv</i> 83 Misto 1	Pontuação de malária não ponderada ≥ 3¶¶ Pontuação de malária não ponderada ≥ 4¶¶	80 60	37 61	10 11	95 94

SPR, taxa de lâminas positivas ≥ 1 parasita de malária de qualquer espécie, salvo se for especificado um valor mínimo de densidade de parasitas; Sen, Sensibilidade (%); Esp, especificidade (%); PPV, valor predictivo positivo (%); NPV, valor predictivo negativo (%); *Pf*, *Plasmodium falciparum*; *Pv*, *Plasmodium vivax*; *Pm*, *Plasmodium malarie*.

\* Entre crianças inscritas em casa; † entre crianças inscritas na clínica em estudo; ‡ A SPR e os valores predictivos referem-se ao diagnóstico da malária com uma densidade de parasitas ≥ 10000/µl.

§ Os valores predictivos referem-se ao diagnóstico de malária com uma densidade de parasitas ≥ 5000/µl; ¶ SPR e os valores predictivos referem-se à estação de transmissão elevada; \*\* SPR e os valores predictivos referem-se à estação de transmissão reduzida; †† A SPR e os valores predictivos referem-se a malária com temperatura ≥ 38 °C mais densidade de parasitas ≥ 5000/µl; §§ A SPR e os valores predictivos referem-se a malária com temperatura ≥ 37,5 °C e parasitemia ≥ 5000/µl.

§§ A Pontuação de malária ponderada foi calculada com base nos nove seguintes predictores: Sonolência, falta de apetite, ausência de tosse, arrepios, sensação de calor, tosse não audível, palidez das palmas, ausência de erupção cutânea, aumento da frequência respiratória. A cada predictor foi atribuída uma pontuação de 1 quando presente e de 0 quando ausente, excepto a sensação de calor, à qual foi atribuída uma pontuação de 3 quando presente e 0 quando ausente.

¶¶ A Pontuação de malária não ponderada foi calculada com base nos 10 seguintes predictores; arrepios, sensação de frio, vômitos, ausência de tosse, ausência de corrimento nasal, ausência de diarreia, sensação de calor, baço palpável, fígado palpável, temperatura axilar ≥ 37 °C. A cada predictor foi atribuída uma pontuação de 1 quando presente e de 0 quando ausente.

<sup>1</sup> Rooth and Bjorkman (1992); <sup>2</sup> Gomes *et al.* (1994); <sup>3</sup> Genton *et al.* (1994); <sup>4</sup> Redd *et al.* (1996); <sup>5</sup> Weber *et al.* (1997); <sup>6</sup> Luxemburger *et al.* (1998); <sup>7</sup> Muhe *et al.* (1999); <sup>8</sup> Olaleye *et al.* (1998); <sup>9</sup> Bojang *et al.* (2000); <sup>10</sup> Chandramohan *et al.* (2001).

predictores (Tabela 3), uma pontuação mínima de oito registou uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 64% para o diagnóstico da malária clínica, valores equiparáveis aos que são obtidos pelo diagnóstico de um pediatra experiente utilizando apenas o juízo clínico (sensibilidade de 86% e especificidade de 61%). Quando este sistema de pontuação foi ensaiado no terreno noutra população da Gâmbia, a pontuação mínima foi reduzida para sete, reproduzindo iguais níveis de valores predictivos. A lista de predictores utilizados para calcular uma pontuação para a malária e a pontuação mínima para diagnosticar a malária nas zonas urbanas da Índia diferiram das que foram aplicadas na Gâmbia devido à diferença na associação entre os predictores e a malária clínica.

**Relação entre a prevalência e o erro de classificação da abordagem sindrómica**

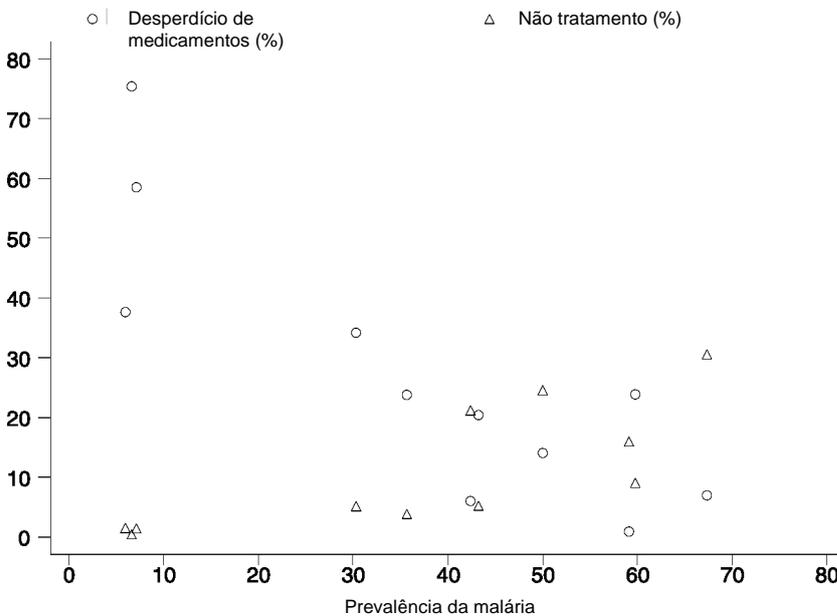
Para cada uma das síndromes com os melhores valores predictivos para diagnosticar a malária, calculámos o desperdício de medicamentos para a malária, ou seja, a proporção de crianças febris que são falsamente classificadas como tendo malária pela síndrome e desnecessariamente tratadas com medicamentos para a malária [(1-valor predictivo positivo) x (proporção de crianças classificadas como tendo malária pela síndrome)] e o risco de não tratamento da malária clínica, ou seja, a proporção de crianças febris que são falsamente classificadas como não tendo malária pela síndrome [(1-valor predictivo negativo) x (proporção de crianças classificadas como não tendo malária pela síndrome)]. Para avaliar a relação entre o desperdício de medicamentos ou o não

tratamento e a prevalência da malária, aplicámos modelos de regressão logística das proporções de desperdício de medicamentos ou de não tratamento à prevalência percentual da malária.

A relação entre a prevalência da malária e o desperdício de medicamentos ou o não tratamento resultantes da utilização de síndromes clínicas é ilustrada na Fig. 1. Nos casos de baixa prevalência da malária o risco de não tratamento da malária foi reduzido, mas o desperdício de medicamentos para a malária foi elevado. O rácio de probabilidades de desperdício de medicamentos aumentou em 1,49 (limite de confiança de 95% 1,45–1,51;  $P < 0,0001$ ) por cada redução de 10% na prevalência da malária. O risco de não tratamento da malária aumentou com o aumento dos níveis de prevalência. O rácio de probabilidades de não tratamento aumentou em 1,57 (limite de confiança de 95% 1,50–1,65;  $P < 0,0001$ ) por cada aumento de 10% na prevalência da malária.

**Discussão**

Nos estudos que foram realizados em zonas altamente endémicas o erro de classificação de sujeitos de controlo sem malária como casos não pode ser posto de parte, já que uma elevada proporção da população tem parasitemia. Por exemplo, o parasita da malária foi encontrado em mais de 90% esfregaços de sangue extraído de crianças com 1–4 anos de idade numa zona rural da Tanzânia (Smith *et al.* 1993). Mesmo em zonas de baixa endemicidade da malária podem ocorrer infecções assintomáticas. Por conseguinte, a detecção do parasita da malária num paciente não significa necessariamente que a doença de que ele padeça naquele momento se deva à malária, podendo ser coincidente. Além disso, o erro de classificação de casos como sujeitos de controlo pode resultar de



**Figura 1** Relação entre o desperdício de medicamentos, o não tratamento e a prevalência da malária.

resultados negativos na análise de esfregaços de sangue, especialmente em zonas de baixa endemicidade, onde a malária clínica pode resultar de parasitemia de baixa densidade. Apesar de a extensão dos erros de classificação de casos e sujeitos de controlo não poder ser avaliada nos estudos referidos, é pouco provável que os seus efeitos de distorção sejam significativos para a exactidão da abordagem sindrómica.

Os critérios com os melhores valores predictivos para o diagnóstico da malária variaram entre as populações. Isto pode ter-se devido a diferenças nas percepções culturais, na endemicidade da malária, nas espécies de malária, na definição do diagnóstico padrão ou na experiência clínica dos investigadores entre os locais do estudo. Não foi possível avaliar as variações na validade de cada síndrome relatado entre os locais, já que esta não foi registada uniformemente. Por exemplo, o valor predictivo positivo (PPV) para a malária da febre intermitente durante 2–3 dias foi de 75% na Tanzânia, mas este valor não foi relatado nos estudos realizados no Malawi, na Papua-Nova Guiné ou na Tailândia. Seria útil reanalisar os conjuntos de dados existentes e comparar a utilidade das síndromes relatadas para o diagnóstico da malária em diversos contextos epidemiológicos e geográficos.

Os níveis de desperdício de medicamentos e de não tratamento de casos de malária devido à utilização dos síndromes com os melhores valores predictivos em cada contexto do estudo variaram consoante a prevalência da malária. Estes dados sugerem que a abordagem sindrómica resultará apenas numa redução modesta na utilização de medicamentos para a malária e, simultaneamente, resultará num nível substancial de diagnósticos falsos de malária, colocando os pacientes em risco de contrair doenças graves. O risco de não tratamento de casos de malária será inferior nas zonas de baixa endemicidade, muitas vezes situadas nas áreas urbanas e periurbanas. Contudo, a redução do desperdício dos medicamentos para a malária nestes contextos será mínima.

As directrizes do programa de gestão integrada de doenças infantis (IMCI) recomendam, para as zonas de elevado risco de malária, a disponibilização de medicamentos para a malária a todas as crianças com antecedentes de febre ou que estejam quentes ao toque, ou cuja temperatura seja superior a 37,5°C. Estas medidas são adequadas, uma vez que o risco de não identificar a malária é elevado se forem adicionados outros sintomas ou sinais ao algoritmo de diagnóstico do programa IMCI. Nas zonas de risco reduzido de malária, as directrizes do programa IMCI recomendam a disponibilização de medicamentos para a malária se uma criança tiver (febre, estiver quente ao toque ou apresentar uma temperatura superior a 37,5°C) e (não apresentar corrimento nasal, não tiver sarampo e não tiver outras causas de febre). Numa zona urbana pouco endémica da Índia e durante a estação de baixa transmissão na Etiópia rural, os antecedentes de ausência de corrimento nasal registaram uma sensibilidade de 73% e de 71%, respectivamente, para o diagnóstico da malária (Muhe *et al.* 1999); 1999; Chandramohan *et al.* 2001). Isto suscita dúvidas sobre se as actuais directrizes do programa IMCI são adequadas para a gestão das crianças febris em zonas de risco reduzido. São urgentemente necessários novos estudos para avaliar os critérios do programa IMCI para a disponibilização de tratamento para a malária em zonas de risco reduzido.

## Conclusões

A exactidão da abordagem sindrómica para diagnosticar a malária não é suficiente para decidir sobre a disponibilização de medicamentos para a malária aos pacientes que apresentem doença febril. Esta abordagem pode ser útil para fazer a triagem dos pacientes de modo a reduzir o número de pacientes que careçam de realizar exames microscópicos ou testes de tira. Esta abordagem também pode ser útil para fazer a triagem de crianças febris para a disponibilização de medicamentos de segunda linha para a malária. Contudo, os algoritmos para diagnosticar a malária são específicos de cada local, pelo que os algoritmos relatados têm de ser ensaiados no terreno antes de ser recomendada a sua utilização para estes fins. Nas zonas altamente endémicas onde não existe apoio laboratorial, a política de disponibilizar medicamentos para a malária em todos os casos de doença febril é adequada. As consequências dos atrasos na disponibilização de tratamento adequado para a malária pesam provavelmente mais do que os benefícios de reduzir a utilização desnecessária de medicamentos para a malária.

## Referências

- Bojang K, Obaro S, Morison L e Greenwood B (2000) A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian Children. *Tropical Medicine and International Health* **5**, 231–236.
- Chandramohan D, Carneiro I, Kavishwar A, Brugha R, Desai V e Greenwood B (2001) A clinical algorithm for the diagnosis of malaria: results of an evaluation in an area of low endemicity. *Tropical Medicine and International Health* **6**, 505–510.
- Genton B, Smith T, Baea *et al.* (1994) Malaria: how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **88**, 537–541.
- Gomes M, Espino F, Abaquin J, Realon C e Salazar N (1994) Symptomatic identification of malaria in the home and in the primary health care clinic. *Bulletin of World Health Organization* **72**, 383–390.
- Luxemburger C, Nosten F, Kyle D, Kiricharoen L, Chongsuphajsiddhi T e White N (1998) Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **92**, 45–49.
- Muhe L, Oljira B, Degefu H *et al.* (1999) Clinical algorithm for malaria during low and high transmission seasons. *Archives of Diseases in Childhood* **81**, 216–220.
- Olaleye B, Williams L, D'Alessandro U *et al.* (1998) Clinical predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **92**, 300–304.
- Oliver M, Develoux M, Abari A e Loutan L (1991) Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **85**, 729–730.

Redd S, Bloland P, Kazembe P, Patrick E, Tembenu R e Campbell C (1996) Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Lancet* **347**, 223–227.

Rooth I e Bjorkman A (1992) Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania: parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **86**, 479–482.

Smith T, Charlwood D, Kihonda J *et al.* (1993) Absence of seasonal variation in malaria parasitaemia in an area of intense seasonal transmission. *Acta Tropica* **54**, 55–72.

Weber M, Mulholland E, Jaffar S, Troedsson H, Gove S e Greenwood B (1997) Evaluation of an algorithm for the integrated management of childhood illness in an area with seasonal malaria in The Gambia. *Bulletin of the World Health Organization* **75** (Supl. 1), 25–32.

## Impacto da terapia combinada à base de artemisina e das redes tratadas com insecticida sobre o peso da malária em Zanzibar

Achuyt Bhattarai<sup>1\*</sup>, Abdullah S. Ali<sup>2</sup>, S. Patrick Kachur<sup>3,4</sup>, Andreas Mirtensson<sup>1,5</sup>, Ali K. Abbas<sup>2</sup>, Rashid Khatib<sup>4</sup>, Abdul-wahiyd Al-mafazy<sup>2</sup>, Mahdi Ramsan<sup>6</sup>, Guida Rotllant<sup>1</sup>, Jan F. Gerstenmaier<sup>7</sup>, Fabrizio Molteni<sup>8</sup>, Salim Abdulla<sup>4</sup>, Scott M. Montgomery<sup>9,10</sup>, Akira Kaneko<sup>1</sup>, Anders Björkman<sup>1</sup>

**1** Unidade de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia, **2** Programa de Controlo da Malária de Zanzibar, Zanzibar, Tanzânia, **3** Divisão de Malária, Centros para o Controlo e Prevenção de Doenças, Atlanta, Geórgia, Estados Unidos da América, **4** Centro de Investigação e Desenvolvimento de Ifakara, Dar-es-Salaam, Tanzânia, **5** Unidade de Medicina de Urgência, Departamento de Medicina, Hospital Kullbergiska, Katrineholm, Suécia, **6** Grupo de Desenvolvimento Internacional, Research Triangle Institute, Zanzibar, Tanzânia, **7** Departamento de Acidentes e Urgências, Southern General Hospital, Glasgow, Reino Unido, **8** Cooperação Italiana, Dar-es-Salaam, Tanzânia, **9** Unidade de Epidemiologia Clínica, Hospital da Universidade Karolinska, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia, **10** Centro de Investigação Clínica, Hospital da Universidade de Örebro, Suécia

**Financiamento:** A pesquisa realizada em 2003 foi apoiada pelos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA. O restante trabalho recebeu apoio financeiro da Cooperação Italiana e do Fundo Mundial de Luta contra a SIDA, a Tuberculose e a Malária. As entidades financiadoras não participaram na concepção do estudo; na recolha, análise e interpretação dos dados; na redacção do artigo; e na decisão de submeter o artigo para publicação.

**Conflitos de interesses:** Os autores declararam não existir conflitos de interesses.

**Editor académico:** Nicholas White, Universidade Mahidol, Tailândia

**Citação:** Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Mårtensson A, Abbas AK, *et al.* (2007) Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar. *PLoS Med* 4(11): e309.

doi:10.1371/journal.pmed.0040309  
**Recebido:** 13 de Março de 2007

**Aceite:** 10 de Setembro de 2007

**Publicado:** 6 de Novembro de 2007  
Este é um artigo *open-access* distribuído nos termos da Declaração da Creative Commons sobre o Domínio Público, a qual estipula que, uma vez colocada no domínio público, esta obra pode ser livremente reproduzida, distribuída, transmitida, modificada, trabalhada ou utilizada de outro modo por qualquer pessoa para qualquer finalidade lícita.

**Abreviaturas:** ACT, terapia combinada à base de artemisina; AQ, amodiaquina; AS, artesunato; CI, intervalo de confiança; GFATM, Fundo Mundial de Luta contra a SIDA, a Tuberculose e a Malária; SIGS, Sistema de Informação e Gestão da Saúde; RTI, rede tratada com insecticida; RILD, rede insecticida de longa duração; OR, rácio de probabilidades

\*A quem deve ser dirigida a correspondência. E-mail: achuyt.bhattarai@ki.se

### RESUMO

#### Contexto

A estratégia "Fazer Recuar a Malária" (*Roll Back Malaria*) recomenda uma conjugação de intervenções para o controlo desta doença. Zanzibar implementou a terapia combinada à base de artemisina (ACT) para a malária sem complicações em finais de 2013 e iniciou a distribuição de redes insecticidas de longa duração (RILD) no início de 2006. A ACT é disponibilizada gratuitamente a todos os pacientes com malária, enquanto as RILD são distribuídas gratuitamente às crianças com menos de 5 anos de idade ("menores de cinco anos") e às mulheres grávidas. Investigámos as tendências temporais da prevalência de *Plasmodium falciparum* e os parâmetros de saúde relacionados com a malária após a implementação destas duas intervenções de controlo da malária em Zanzibar.

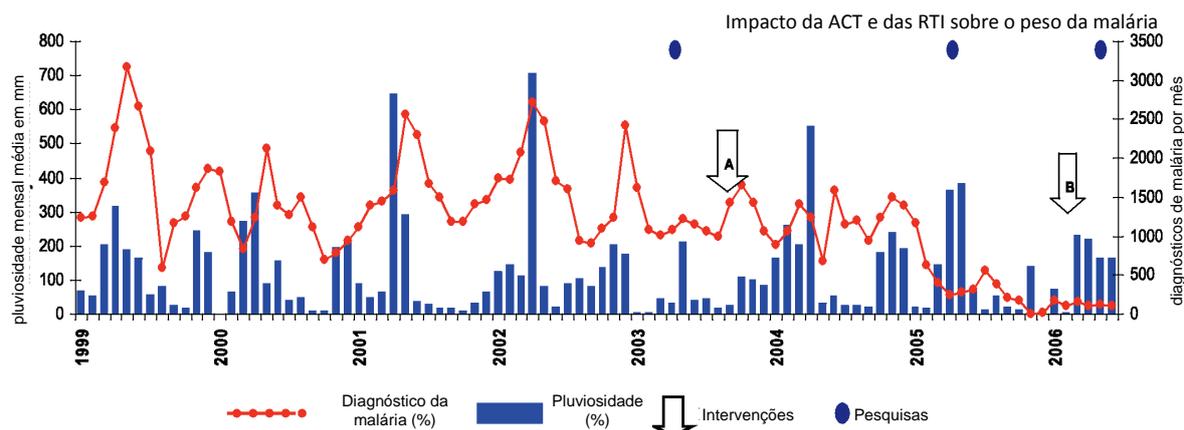
#### Métodos e resultados

Foram realizadas pesquisas clínicas e parasitológicas transversais a crianças com menos de 14 anos de idade, no Distrito Norte A, em Maio de 2003, 2005 e 2006. Os dados da pesquisa foram analisados num modelo de regressão logística e ajustados para ter em conta a complexidade do delineamento da amostragem e as potenciais variáveis de confundimento. Foram analisados os registos de todas as 13 infraestruturas de saúde pública do Distrito Norte A para identificar consultas externas e internamentos relacionados com a malária. Os dados demográficos e sobre a mortalidade foram obtidos junto do gabinete do comissário distrital. A prevalência de *P. falciparum* diminuiu entre os menores de cinco anos entre 2003 e 2006; utilizando 2003 como o ano de referência, os rácios de probabilidades (OR) e os intervalos de confiança de 95% (CI) foram, para 2005, de 0,55 (0,28–1,08), e para 2006, de 0,03 (0,00–0,27); valor-*p* de tendência < 0,001. Entre 2002 e 2005 a mortalidade bruta entre os menores de cinco anos, os bebés (com menos de 1 ano de idade) e as crianças (1–4 anos de idade) diminuiu em 52%, 33% e 71%, respectivamente. Do mesmo modo, entre 2002 e 2005 os internamentos relacionados com a malária, as transfusões de sangue e a mortalidade atribuída à malária diminuíram significativamente em 77%, 67% e 75%, respectivamente, entre os menores de cinco anos. Durante todo o período de observação persistiram condições climáticas favoráveis à transmissão da malária.

#### Conclusões

Após a distribuição da ACT em Zanzibar em 2003, registou-se, num período de dois anos, uma diminuição acentuada da morbidez e da mortalidade associadas à malária. A distribuição adicional de RILD no início de 2006 resultou numa redução de dez vezes na prevalência do parasita da malária. Os resultados indicam que os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio no sentido da redução da mortalidade entre os menores de cinco anos e do alívio do peso da malária são, com uma elevada cobertura de intervenções combinadas de controlo da malária, alcançáveis na África tropical.

*O resumo do editor deste artigo segue-se às referências.*



**Figura 1.** Intervenções relativas à malária, pesquisas transversais, pluviometria mensal e diagnósticos clínicos de malária relacionados em menores de cinco anos no Distrito Norte A, em Zanzibar

(A) Início da implementação da terapia combinada à base de artemisina para o tratamento da malária sem complicações em Setembro de 2003.

(B) Introdução de RILD em Fevereiro de 2006. A promoção das RTI teve início em Janeiro de 2004; contudo, a utilização de RTI manteve-se reduzida até à introdução das RILD. Os dados de 2006 relativos ao ambulatório estão actualizados até Junho. doi:10.1371/journal.pmed.0040309.g001

### Introdução

O aumento da morbidez e da mortalidade associadas à malária, especialmente entre as crianças com menos de 5 anos de idade (“menores de cinco anos”), devido à resistência emergente do *Plasmodium falciparum* aos medicamentos para a malária convencionais obriga à adopção de medidas imediatas para “Fazer Recuar a Malária” na África subsariana. Esta necessidade foi claramente reconhecida nos Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (“travar a expansão e começar a fazer regredir a incidência da malária”[1]), bem como no objectivo da Declaração de Abuja, no sentido de reduzir em metade a mortalidade em África até 2010 através da implementação de estratégias de controlo combinadas [2].

No ano 2000, no âmbito de um ensaio de eficácia de 14 dias, concluiu-se que o tratamento com cloroquina fracassava em 60% dos casos; consequentemente, o Ministério da Saúde e da Assistência Social de Zanzibar decidiu, em Novembro de 2001, alterar as directrizes do tratamento de primeira e segunda linha na malária sem complicações, substituindo a terapia com cloroquina e sulfadoxina-pirimetamina pelas terapias combinadas à base de artemisina (ACT) [3]. A política sobre a ACT foi implementada em Setembro de 2003, tendo Zanzibar sido uma das primeiras regiões da África subsariana a recomendar a utilização de ACT como tratamento de rotina. Esta medida foi seguida pelo reforço do controlo dos vectores, culminando numa campanha de distribuição nacional de redes insecticidas de longa duração (RILD) a partir de inícios de 2006.

Tanto a ACT como as medidas de controlo dos vectores provaram, de forma independente, que constituem estratégias eficazes para o controlo da malária. Estudos ecológicos que foram realizados concluíram que a ACT melhora a eficácia do tratamento, reduz a transmissão da malária e, possivelmente, impede a resistência aos medicamentos nas zonas de endemicidade reduzida [4, 5]. Além disso, ensaios específicos realizados em África indicaram que a utilização de redes tratadas com insecticida (RTI) ou a pulverização residual intradomiciliária pode reduzir a mortalidade entre os menores de cinco anos em África [6–9]. Contudo, tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a examinar o impacto em termos de saúde pública da distribuição em larga escala, através das estruturas/canais gerais de saúde, das ACT, isoladamente e em conjugação com as RTI, sobre os índices de malária e os parâmetros gerais de saúde numa zona endémica na África subsariana.

### Métodos

#### Local do estudo

O estudo foi realizado no Distrito Norte A, em Zanzibar, situado junto à costa da Tanzânia Continental. O distrito é rural e tem cerca de 85.000 habitantes. A agricultura de subsistência e a pesca são as principais ocupações. O *Plasmodium falciparum* é a espécie de malária predominante, e o complexo *Anopheles gambiae* é considerado como o principal vector. A transmissão da malária é estável, com picos sazonais relacionados com a queda de chuva nos meses de Março–Maio e Outubro–Dezembro. Os registos indicam que antes das intervenções a transmissão da malária no distrito era elevada, mas não estão disponíveis dados entomológicos específicos que permitam realizar uma caracterização precisa da intensidade da transmissão da malária. Contudo, durante o processo de triagem de um ensaio de vulto relativo a um medicamento para a malária que foi realizado nos anos de 2002–2003, foi observada uma prevalência de *P. falciparum* superior a 30% entre as crianças febris com menos de cinco anos de idade [10], sugerindo que o Distrito Norte A havia sido uma zona de elevada transmissão antes da implementação da ACT em Setembro de 2003.

O Distrito Norte A tem um centro de cuidados de saúde primários, que inclui um hospital com serviços de internamento e laboratório, incluindo transfusões de sangue e serviços de microscopia da malária. São prestados serviços de tratamento médico básicos sem apoio laboratorial em 12 unidades de cuidados de saúde primárias situadas em diversas *shehias* (a menor das divisões político-administrativas de Zanzibar). Os medicamentos, incluindo monoterapias convencionais e à base de artemisina, também estão disponíveis em estabelecimentos privados existentes em todo o distrito.

#### Intervenções de controlo da malária

A Figura 1 ilustra as datas de implementação das duas intervenções de controlo da malária.

**Primeira intervenção – ACT.** A partir de Setembro de 2003, foram implementadas em todas as infraestruturas de saúde pública uma combinação variável de artesunato e amodiaquina (AS+AQ, proveniente de vários fornecedores com a aprovação prévia da OMS) e uma combinação fixa de arteméter-lumefantrina (Coartem; Novartis, Basileia, Suíça) como tratamento de primeira e segunda linha,

respectivamente. Numa avaliação prévia à implementação da nova política de tratamento, parcialmente realizada no Distrito Norte A entre 2002 e 2003, ambos os tratamentos com AS+AQ e com arteméter-lumefantrina foram altamente eficazes, com taxas de cura com ajustamento para PCR a partir do 28.º dia acima dos 90% [10]. A quinina continuou a ser o medicamento preferencial para o tratamento da malária grave, optando-se pela sulfadoxina-pirimetamina para o tratamento preventivo intermitente durante a gravidez. A partir de Setembro de 2003, a cloroquina foi retirada de todas as infraestruturas de saúde e substituída pela disponibilização gratuita de ACT a todos os pacientes com malária. O total de tratamentos de AS+AQ disponibilizados no Distrito Norte A em 2004 e 2005 foi de 34.724 e 12.819, respectivamente. O fornecimento de ACT não sofreu interrupções, não existindo registos de falta de stocks de AS+AQ em qualquer infraestrutura de saúde pública do distrito entre 2003 e 2006 (dados não publicados). As ACT foram adquiridas com o apoio do Banco Africano de Desenvolvimento e do Fundo Mundial de Luta contra a SIDA, a Tuberculose e a Malária (GFATM).

**Segunda intervenção** – controlo dos vectores. Em 2004 foi oficialmente lançado um programa de distribuição gratuita de RTI convencionais para os grupos mais vulneráveis – menores de cinco anos e mulheres grávidas – através de clínicas pré-natais ou dos líderes das *shahia* locais. Contudo, a cobertura e a utilização de RTI permaneceram reduzidas no Distrito Norte A em 2004 e 2005 devido ao número limitado de RTI distribuídas, 4.026 e 1.550, respectivamente. Por conseguinte, em inícios de 2006 foi lançada uma campanha em massa envolvendo a distribuição de 23.000 RILD aos dois grupos mais vulneráveis do Distrito Norte A. Esta campanha foi apoiada pelo GFATM e pela Agência para o Desenvolvimento Internacional dos EUA.

#### **Pesquisas transversais**

Entre 2003 e 2006 foram realizadas três pesquisas transversais no Distrito Norte A com o principal objectivo de determinar as prevalências do *P. falciparum*. Foi utilizada uma técnica de amostragem por conglomerados com duas etapas. As *shahias* e, seguidamente, os agregados familiares, foram escolhidos aleatoriamente a partir do quadro de amostragem obtido junto do gabinete do director de estatística de Zanzibar. O quadro de amostragem foi actualizado antes de cada pesquisa.

A primeira pesquisa exploratória, realizada em Maio de 2003, incluiu 625 agregados familiares e permitiu obter dados de base antes da implementação da ACT e da distribuição de RTI em grande escala. Os cálculos sobre a dimensão da amostra para as pesquisas de seguimento realizadas em Maio de 2005 e 2006 basearam-se na proporção de menores de cinco anos com parasitemia da malária em 2003, cerca de 9%, e num erro relativo assumido de 20%. O número calculado de agregados familiares a incluir na pesquisa foi de 490 após o ajustamento para ter em conta um efeito de delineamento de 2.

Entrevistadores com formação realizaram visitas a todos os agregados familiares. Deu-se início às entrevistas e à recolha de amostras de sangue após obter o consentimento do chefe de cada agregado familiar e o consentimento por representação por parte da mãe ou tutor de cada criança. As informações foram registadas utilizando um questionário estruturado sobre as doenças febris recentes, a utilização de mosquiteiros e o comportamento em matéria de procura de cuidados de cada um dos indivíduos presentes no agregado familiar no momento da pesquisa. Não substituímos os agregados familiares cujos membros não estavam presentes no momento da pesquisa, não puderam ser contactados ou recusaram-se a participar.

Foram recolhidos esfregaços de sangue espessos de todos os participantes que deram o seu consentimento, com coloração de Giemsa a 5% durante 30 minutos, os quais foram examinados por técnicos de microscopia experientes para detectar a presença e a densidade de parasitas *P. falciparum*. Nos casos em que foram detectados menos de dez parasitas por 200 glóbulos brancos, os exames foram alargados para 500 glóbulos brancos.

As lâminas de sangue foram consideradas negativas nos casos em que não foram encontrados parasitas assexuados em 200 campos de grande ampliação. A parasitemia de elevada densidade foi definida como a presença de  $\geq 5.000$  parasitas/ $\mu\text{l}$  [11]. Todas as lâminas positivas e 10% das lâminas negativas foram sujeitas a controlo de qualidade [12].

#### **Registos das infraestruturas de saúde**

Foram obtidos indicadores relativos à malária, i.e., consultas de ambulatório, internamentos hospitalares e transfusões de sangue, provenientes de todas as 13 infraestruturas de saúde pública do Distrito Norte A a partir dos registos do Sistema de Informação e Gestão da Saúde (HMIS) do Ministério da Saúde e Assistência Social de Zanzibar. Os registos do HMIS existentes estavam aproximadamente 90% completos em relação ao período de 2000–2004. Os dados foram validados e a informação em falta foi recuperada através da análise retrospectiva de documentos-fonte provenientes de todas as 13 infraestruturas de saúde. Isto permitiu confirmar os registos do HMIS e resolver a falta ou incoerência dos dados, tendo aumentado a completude para aproximadamente 100%. Com base nesta análise retrospectiva, foi criada uma base de dados de indicadores relativos à malária. Os dados de 2005 foram recolhidos trimestralmente.

#### **Estatísticas vitais**

Foram obtidos junto do gabinete do comissário do Distrito Norte A registos dos acontecimentos demográficos, i.e., nascimentos e óbitos, referentes ao período de 1998–2005. A estimativa da mortalidade bruta anual entre os menores de cinco anos foi efectuada a partir destes dados. Foram obtidas estimativas demográficas a partir do censo nacional de 2002 sobre população e habitação da Tanzânia.

#### **Pluviosidade**

Foram obtidos registos completos da pluviosidade mensal durante 1999–2005 junto dos registos oficiais da Agência Meteorológica do Ministério das Comunicações e Transportes da Tanzânia. Na ilha de Unguja, a pluviosidade é medida centralmente numa estação meteorológica, situada a 26 km (radialmente) do Distrito Norte A. A pluviosidade média anual registada nos anos de 2003, 2004, 2005 e 2006 foi de 702, 1.934, 1.231 e 1.214 mm, respectivamente. A pluviosidade média sazonal correspondente (Março–Maio) entre 2003 e 2006 foi de 285, 786, 890 e 613 mm, respectivamente. Durante o período seguinte à intervenção referente à ACT (2004–2006) a pluviosidade média anual e sazonal foi 8%–12% inferior ao período anterior à intervenção referente à ACT (2000–2002). Contudo, o único ano que registou uma redução acentuada na pluviosidade anual e sazonal foi o ano de 2003, com uma pluviosidade duas a três vezes inferior, quando comparada com os 3 anos anteriores e posteriores.

#### **Tratamento e análise dos dados**

Os dados foram introduzidos e validados utilizando o software Microsoft Access e Excel. As análises estatísticas das pesquisas transversais, dos registos das infraestruturas de saúde, das estatísticas vitais e da pluviosidade foram realizadas utilizando o software Stata, versão 8. A análise das pesquisas foi corrigida para ter em conta os erros da amostragem de várias etapas utilizando a correcção de segunda ordem de Rao-Scott [13]. Foi utilizado um modelo de regressão estatística com erros-padrão robustos (conglomerado robusto) para ter em conta o efeito da idade, do sexo, do facto de se dormir sob um mosquiteiro e do índice de activos sobre a prevalência de *P. falciparum* assexuados e sobre a presença de gametócitos ao longo dos anos do estudo. Os agregados familiares foram as principais unidades de amostragem das pesquisas e foram definidos como conglomerados. Foi utilizado o teste de Wald para avaliar a aptidão do modelo e as interações entre as covariáveis incorporadas no modelo. Os rácios de probabilidades foram ajustados para ter em conta a complexidade do delineamento da amostra e as covariáveis acima indicadas. Foram calculados coeficientes de correlação de Pearson para avaliar as relações lineares entre

**Tabela 1.** Número de agregados familiares pesquisados e características dos participantes na pesquisa

Características da pesquisa	2003	2005	2006
Agregados familiares, <i>n</i>	621	471	483
0–5 a, <i>n</i> (%)	520 (43%)	326 (44%)	320 (47%)
6–14 a, <i>n</i> (%)	688 (57%)	416 (56%)	363 (53%)
Ind. do sexo masculino, <i>n</i> (%)	579 (45%)	377 (51%)	340 (49%)
Menores de cinco anos que dormem sob qualquer tipo de mosquiteiro, <i>n</i> (%)	182 (35%)	193 (59%)	296 (93%)
Menores de cinco anos que dormem sob uma RTI, <i>n</i> (%)	20 (4%)	28 (9%)	288 (90%)

As RTI foram definidas como qualquer tipo de mosquiteiro tratado com um inseticida nos 6 meses anteriores às respectivas pesquisas. Em 2006, RTI refere-se a RILD.

doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t001

a pluviosidade mensal e o diagnóstico da malária em ambulatório, e os óbitos atribuídos à malária.

**Aprovação ética**

Os protocolos das pesquisas aos agregados familiares foram analisados e aprovados pela Comissão Coordenadora da Investigação Médica da Comissão Tanzaniana da Ciência e Tecnologia, pelo Conselho de Investigação Sanitária de Zanzibar e pelo conselho de revisão institucional dos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA.

**Resultados**

**Pesquisas transversais**

Os *timings* das pesquisas transversais em relação ao início de cada intervenção de controlo da malária e às chuvas sazonais são apresentados na Figura 1. O número de agregados familiares inscritos e as características dos participantes nas respectivas pesquisas são indicados na Tabela 1. Mais de 95% de todos os participantes concordaram em responder aos questionários e em facultar amostras de sangue nas respectivas pesquisas.

As prevalências de parasitas e os rácios de probabilidades (OR) da parasitemia por *P. falciparum* assexuados e da presença de gametócitos à data das pesquisas transversais estão indicadas na Tabela 2. Entre 2003 e 2005 a prevalência de parasitas foi reduzida em cerca de 50% nos menores de cinco anos.

Entre 2005 e 2006 a prevalência de *P. falciparum* diminuiu dez vezes, no seguimento da distribuição em massa de RILD, dirigida especificamente a esta faixa etária. Foram observadas reduções concomitantes na prevalência de parasitas em crianças com mais de 5 anos de idade, apesar de os valores serem apenas 3 vezes menores, entre 2005 e 2006 (OR 0,41, intervalo de confiança [CI] de 95% 0,13–1,21), *p* = 0,08).

Foi constatada uma parasitemia de alta densidade (≥5.000/μl) em 14 (2,7%) e 2 (0,6%) menores de cinco anos em 2003 e 2005, respectivamente. Em 2006, nenhuma criança revelou parasitemia de alta densidade.

O relato de febre nos 14 dias anteriores à pesquisa foi semelhante em 2003 e 2006 entre os menores de cinco anos (2003, 13% [CI 95% 11–17]; 2006, 12% [CI 95% 9–16]), enquanto a procura de cuidados nas infraestruturas de saúde pública por menores de cinco anos com febre recente aumentou significativamente (2003 foi o ano de referência; 2005, OR 3,91 [CI 95% 0,85–17,9]; 2006, OR 5,5 [CI 95% 2,3–13,3]; valor-*p* de tendência < 0,001).

A proporção de menores de cinco anos a dormir sob RTI eficazes foi inferior a 10% em 2003 e 2005 (Tabela 1), ao passo que em 2006 foi relatado que 90% haviam dormido sob uma RILD na noite anterior à pesquisa.

**Vigilância por parte das infraestruturas de saúde**

Todos os diagnósticos clínicos de malária relatados que foram efectuados entre Janeiro de 1999 e Junho de 2006 em ambulatório no Distrito Norte A a menores de cinco anos estão indicados por mês na Figura 1 e por ano na Tabela 3. Entre 2002 e 2005, o número total de diagnósticos de malária em ambulatório diminuiu 77%. O número anual de diagnósticos de malária por cada 1.000 menores de cinco anos no Distrito Norte A foi de 843, 786 e 233 em 2003, 2004 e 2005, respectivamente. O número total de menores de cinco anos que foram atendidos em infraestruturas de saúde pública por qualquer motivo durante 1999 e 2005 permaneceu relativamente constante, oscilando entre 31.069 e 39.374 anualmente. Até 2003 a malária representava cerca de 50% de todos os diagnósticos em ambulatório relativos a esta faixa etária, enquanto em 2005 esta proporção havia descido para 13%.

Os internamentos hospitalares relacionados com a malária, os internamentos não associados à malária e as transfusões de sangue entre menores de cinco anos entre 2000 e 2005 também estão indicados na Tabela 3. De 2002 a 2005, os internamentos relacionados com a malária, as transfusões de sangue e a mortalidade atribuída à malária diminuíram 77%, 67% e 75%, respectivamente.

**Tabela 2.** Prevalência de parasitas e OR de parasitemia assexuada e gametocitemia de *P. falciparum* em crianças com 0–14 anos de idade no Distrito Norte A, Zanzibar, em Maio de 2003, 2005 e 2006

Parasitemia de <i>P. falciparum</i>	Faixa etária	Ano	<i>n</i> (%)	OR Bruto (CI 95%)	OR ajustado <sup>a,b</sup> (CI 95%)
Assexuado	0–5 anos	2003	45 (9,0)	1,00	1,00
		2005	17 (5,3)	0,56 (0,31–1,00)	0,55 (0,28–1,08)
		2006	1 (0,3)	0,03 (0,00–0,23)	0,03 (0,00–0,27)
	6–14 anos	2003	85 (12,9)	1,00	1,00
		2005	17 (4,2)	0,30 (0,17–0,51)	0,30 (0,15–0,57)
		2006	6 (1,7)	0,11 (0,05–0,27)	0,11 (0,04–0,28)
Gametócitos	0–14 anos	2003	17 (1,5)	1,00	1,00
		2005	3 (0,4)	0,28 (0,08–0,96)	0,26 (0,07–0,93)
		2006	3 (0,4)	0,30 (0,08–1,03)	0,26 (0,06–1,14)

<sup>a</sup>Os OR foram gerados num modelo de regressão logística e ajustados para ter em conta a potencial aglomeração em agregados familiares, a idade, o sexo, o facto de se dormir sob um mosquiteiro e o índice de activos. Para construir um índice de activos, foram registadas, para cada agregado familiar, informações sobre bens domésticos, a propriedade de quintas e animais, os materiais utilizados para construir a habitação e o acesso a electricidade e água canalizada. Recorrendo à análise de componentes principais, foi criado um índice de activos para cada agregado familiar.

<sup>b</sup>Os valores-*p* de tendência na diminuição do OR ajustado de parasitemia assexuada (em crianças 0–5 anos e 6–14 anos de idade) e de gametocitemia (em crianças com 0–14 anos de idade) foram de < 0,001 e 0,002, respectivamente. Todos os valores-*p* de tendência foram calculados recorrendo ao teste de Wald.

doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t002

**Tabela 3.** Diagnósticos de malária em ambulatório, internamentos hospitalares, transfusões de sangue e mortes atribuídas à malária no Distrito Norte A, em Zanzibar, entre 2000 e 2005

Ano	Diagnósticos de malária em ambulatório	Internamentos por malária	Internamentos não associados à malária	Transfusões de sangue	Mortalidade atribuída à malária
2000	14.882 (0,72)	1.189 (0,94)	865 (1,43)	169 (0,89)	36 (0,90)
2001	18.797 (0,91)	1.162 (0,92)	586 (0,97)	213 (1,13)	26 (0,65)
2002	20.634 (1)	1.261 (1)	607 (1)	189 (1)	40 (1)
2003	14.761 (0,72)	930 (0,74)	654 (1,08)	102 (0,54)	39 (0,98)
2004	14.280 (0,69)	445 (0,35)	475 (0,78)	77 (0,41)	18 (0,45)
2005	4.817 (0,23)	296 (0,23)	955 (1,57)	62 (0,33)	10 (0,25)

Rácio (entre parênteses) de cada ano comparado com 2002.  
doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t003

#### Dados sobre a mortalidade bruta

Entre Janeiro de 1998 e Dezembro de 2005 foi registado um total de 23.200 nados-vivos e de 1.032 óbitos entre menores de cinco anos (49% do sexo feminino). Os valores anuais da mortalidade entre menores de cinco anos, crianças (1–4 anos de idade) e bebés (0–1 anos de idade) estão indicados na Tabela 4. Entre 2002 e 2005 a mortalidade bruta entre os menores de cinco anos, os bebés e as crianças diminuiu 52%, 33% e 71%, respectivamente.

#### Relações entre a pluviosidade, os diagnósticos de malária e os óbitos

No período anterior à intervenção relativa à ACT (2000–2002) foram encontradas correlações positivas significativas entre a pluviosidade mensal e os diagnósticos de malária em ambulatório (coeficiente de correlação de Pearson [ $r_p$ ] = 0,59;  $p < 0,001$ ) e as mortes atribuídas à malária ( $r_p = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ), quando os dados foram ajustados para permitir um desfazamento de 1 mês entre a pluviosidade e os diagnósticos de malária e as mortes atribuídas à malária. Contudo, no período posterior à intervenção relativa à ACT (2003–2005), não foram encontradas correlações significativas entre a pluviosidade mensal e os diagnósticos de malária em ambulatório ( $r_p = -0,05$ ;  $p = 0,75$ ) ou as mortes atribuídas à malária ( $r_p = 0,23$ ;  $p = 0,20$ ).

#### Discussão

Em Zanzibar, à semelhança do que sucede na maior parte da África subsariana, o peso da malária tem permanecido elevado, tendo inclusivamente aumentado em diversas zonas durante os últimos 10–20 anos. Uma das principais razões para esta situação prende-se com o facto de se ter assistido a um aumento rápido da resistência às monoterapias para a malária que são normalmente utilizadas. Este problema conduziu à necessidade da implementação urgente de estratégias de controlo novas e eficazes para “Fazer Recuar a Malária”. Duas das pedras basilares deste esforço consistem na introdução de ACT para o tratamento da malária sem complicações e na promoção da utilização de RTI. As metas para a implementação destas novas estratégias foram definidas pelos Objectivos de Desenvolvimento do Milénio da ONU [1] e pela Declaração de Abuja [2], para serem atingidas até 2015 e 2010, respectivamente.

#### Distribuição de ACT

As ACT foram disponibilizadas gratuitamente a todos os pacientes na área em estudo, através das infraestruturas de saúde pública, a partir de Setembro de 2003. A implementação e distribuição das ACT foi muito rápida e eficaz, e assegurou uma elevada cobertura. A monitorização dos fornecimentos de medicamentos confirmou que as ACT estavam, durante o período de estudo, disponíveis em todas as 13 infraestruturas de saúde pública do Distrito Norte A. Este resultado também indica que as estimativas sobre os números de tratamentos de ACT necessários e, por conseguinte, aplicados no distrito são adequadas.

Este resultado foi alcançado apesar da aparente duplicação, entre os menores de cinco anos, da procura de cuidados nas infraestruturas de saúde pública, conforme foi observado nas pesquisas transversais. Cremos que a alteração de comportamento observada em relação à procura de tratamento em infraestruturas públicas pode estar relacionada com a disponibilidade de ACT gratuitos e eficazes. Um estudo realizado previamente em Zanzibar demonstrou que as atitudes das pessoas em relação à procura de cuidados nas infraestruturas de saúde pública (prática biomédica) são negativamente influenciadas pela distribuição de medicamentos para a malária ineficazes [14].

Conseguiu-se alcançar rapidamente uma cobertura elevada de ACT entre os pacientes com malária apesar da disponibilidade de outros medicamentos no sector privado. Este feito foi provavelmente influenciado pela informação abrangente que foi disponibilizada ao público e ao pessoal de saúde e pelo forte compromisso, assumido pelo governo de Zanzibar, de assegurar rapidamente a cobertura gratuita das ACT. Além disso, no Distrito Norte A, e em Zanzibar em geral, toda a população dispõe de um acesso relativamente fácil às infraestruturas de saúde pública, que estão situadas a 5 km de qualquer comunidade e são servidas por boas ligações de transportes. Contudo, a ausência de co-formulação ou até de embalagem dos dois compostos do tratamento de primeira linha, o artesunato e a amodiaquina, podem ter resultado num certo grau de monoterapia com qualquer um dos compostos.

#### Impacto sobre a mortalidade

Tanto quanto é do nosso conhecimento, o nosso estudo proporciona a primeira observação de uma redução na mortalidade entre os menores de cinco anos após a introdução de ACT exclusivamente num contexto endémico de malária estável.

A redução altamente significativa de 52% na mortalidade bruta entre os menores de cinco anos, de acordo com as estatísticas vitais referentes aos anos de 2002 a 2005, também realça a importância da malária enquanto principal causa de morte entre as crianças nas zonas endémicas de malária. A redução de 71% entre as crianças de 1–4 anos de idade indica que a contribuição relativa da malária para mortalidade bruta é particularmente importante nesta faixa etária. Também foram observadas reduções significativas na mortalidade bruta entre os menores de cinco anos em estudos de intervenção aleatórios anteriores com RTI [6,7] e com tratamentos da malária comunitários [15, 16], mas as taxas de redução (entre 25% e 40%) foram menos pronunciadas do que as que foram observadas em Zanzibar.

Creemos que os nossos resultados são válidos e transmitem uma imagem fiel dos efeitos da distribuição de ACT no Distrito Norte A, em Zanzibar. Após 2002 não ocorreram em Zanzibar outras alterações políticas, socioeconómicas ou sanitárias com potencial para reduzir em metade a mortalidade entre os menores de cinco anos. Isto inclui a cobertura do Programa Alargado de Imunização, que

**Tabela 4.** Mortalidade entre os menores de 5 anos no Distrito Norte A, em Zanzibar, entre 1998 e 2005

Ano	Menores de cinco	Bebés (0–1 anos)	Crianças (1–4 anos)
1998	161 (1,21)	87 (1,30)	74 (1,12)
1999	165 (1,24)	97 (1,45)	68 (1,03)
2000	157 (1,18)	91 (1,36)	66 (1,00)
2001	131 (0,98)	86 (1,28)	45 (0,68)
2002	133 (1)	67 (1)	66 (1)
2003	125 (0,94)	63 (0,94)	62 (0,94)
2004	97 (0,73)	57 (0,85)	40 (0,61)
2005	64 (0,48)	45 (0,67)	19 (0,29)

Rácio (entre parênteses) de cada ano comparado com 2002.  
doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t004

permaneceu invariavelmente acima dos 80% no distrito durante o período de 1999–2005. Além disso, não ocorreu qualquer alteração significativa na pluviosidade que possa ter contribuído para a redução observada na transmissão da malária. Com efeito, o único ano de pluviosidade reduzida com potencial para influir sobre a capacidade dos vectores ocorreu antes da introdução das ACT – em 2003. O aumento da utilização de RTI também pode representar uma potencial variável de confundimento no nosso estudo. Contudo, a utilização de RTI foi inferior a 10% durante 2004 e 2005, conforme relatado e observado durante as pesquisas transversais. Os melhoramentos significativos na cobertura de RTI ocorreram apenas em 2006, após a introdução de RILD (v. *infra*) e apenas afectaram os resultados transversais de 2006.

Escolhemos 2002 como ano de referência nas nossas análises à fiscalização pelas infraestruturas de saúde e à mortalidade entre os menores de cinco anos, porque 2002 constitui o último ano completo antes da introdução de ACT em Setembro de 2003. As estatísticas sobre mortalidade recolhidas periodicamente podem subestimar os valores reais. Contudo, comprovou-se que esses dados fornecem tendências válidas sobre a mortalidade [17, 18].

#### Impacto sobre a morbidez

Foi constatada uma redução significativa na hospitalização de pacientes com malária e na incidência de transfusões de sangue, que podem ser considerados indicadores indirectos de malária grave. A redução da malária grave de acordo com um padrão semelhante sustenta, deste modo, as tendências de mortalidade entre os menores de cinco anos. Este impacto sobre a saúde constitui provavelmente um efeito da melhoria da gestão dos casos de malária sem complicações com ACT, impedindo, assim, o desenvolvimento de manifestações graves da doença. A redução na morbidez (e mortalidade) associada à malária nas infraestruturas de saúde entre 2003 e 2005 confirma a eficácia terapêutica da ACT [10], mas a redução dos diagnósticos de malária em ambulatório também pode reflectir algum efeito de bloqueio da transmissão dos derivados da artemisina, através da sua actividade gametocitocida. A redução do potencial de transmissão após a introdução de derivados da artemisina (antes do controlo dos vectores) para fins de tratamento de rotina foi sugerida num contexto de transmissão reduzida e sazonal da malária na Tailândia [4].

Os dados obtidos a partir dos registos de rotina das infraestruturas de saúde têm a eles inerentes potenciais armadilhas, e necessitam de ser interpretados com cuidado. Contudo, o facto de todos eles exibirem a mesma tendência decrescente após a melhoria da cobertura das intervenções de prevenção e tratamento da malária, e sem qualquer alteração nas condições climáticas favoráveis à transmissão da malária, sustenta a conclusão plausível de que a melhoria das intervenções de controlo da malária contribuiu para os benefícios para a saúde pública que foram observados.

#### Distribuição de RTI

A distribuição de RILD em inícios de 2006 assegurou uma cobertura elevada, i.e., uma taxa de utilização superior a 90% entre os menores de cinco anos relatada na pesquisa transversal realizada em Maio de 2006. Um aspecto importante a ter em conta consiste no facto de esta elevada utilização de mosquiteiros ter sido observada após um forte empenho por parte do governo e após a distribuição gratuita de RILD a menores de cinco anos e a mulheres grávidas.

A redução mais significativa na prevalência da parasitemia assintomática foi alcançada em 2006, altura em que as RILD foram largamente utilizadas pelos menores de cinco anos, enquanto o maior impacto sobre a mortalidade entre os menores de cinco anos foi previamente alcançado apenas com a utilização de ACT.

O reforço do controlo dos vectores e a utilização de ACT também resultaram num controlo acentuado e sustentado da malária na África do Sul [5]. Os benefícios para a saúde pública semelhantes que foram observados no Distrito Norte A sustentam a utilização concomitante do controlo dos vectores e da ACT para controlar a malária. Contudo, deve realçar-se que o nosso estudo versa sobre tendências de curto prazo no controlo da malária no Distrito A, que podem não ser suficientes para calcular, por generalização, as tendências a longo prazo sobre o peso da malária. A cobertura e a utilização sustentadas de RILD por grupos vulneráveis ainda têm de ser comprovadas, especialmente em contextos de redução da endemicidade de malária e de alteração no programa de distribuição gratuita de RILD.

#### Conclusões

O declínio da mortalidade entre os menores de cinco anos, da morbidez associada à malária e da prevalência da malária que foi observado no nosso estudo constitui a primeira prova exaustiva que sustenta os importantes benefícios para a saúde pública da ACT e das RTI num contexto endémico de transmissão de malária estável na África subsariana.

Os resultados sugerem que as ACT, em conjugação com a elevada cobertura de utilização de RTI, têm inclusivamente potencial para eliminar a malária enquanto problema de saúde pública nas áreas fortemente endémicas da África subsariana. A elevada adesão da comunidade às duas intervenções é provavelmente necessária, sendo porém alcançável se, à semelhança do que ocorreu no nosso estudo, as mesmas estiverem facilmente disponíveis e forem gratuitas.

Os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio da ONU no sentido de mitigar o impacto da malária enquanto problema grave de saúde pública e de reduzir substancialmente a mortalidade entre os menores de cinco anos na África subsariana são, por conseguinte, alcançáveis mesmo em contextos com um historial de elevada transmissão da malária. A sustentabilidade destes esforços e a implementação de medidas de vigilância para impedir o ressurgimento da malária representam questões-chave para a investigação e seguimento programático do controlo da malária em África.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem aos participantes, entrevistadores, técnicos de microscopia e outros membros do pessoal envolvidos nas pesquisas transversais realizadas no Distrito Norte A. No Distrito Norte A agradecemos ao gabinete do comissário regional e distrital, ao gabinete médico zonal, à equipa de gestão sanitária do distrito, ao pessoal das infraestruturas de saúde pública e aos líderes das respectivas *shahia*. Os nossos agradecimentos a Mayassa M. Mwinini, directora da unidade de estatísticas demográficas e sociais da direcção de estatística de Zanzibar, que disponibilizou dados estatísticos e actualizou o quadro de amostragem dos agregados familiares e os mapas para as pesquisas; a Riziki Ibrahim Hassan, conservadora do registo civil do gabinete do comissário do Distrito Norte A por disponibilizar estatísticas vitais e a Omar Mwalin, director do Programa Alargado de Imunização do Ministério da Saúde e Assistência Social de Zanzibar, pela disponibilização das estatísticas sobre imunização. Agradecemos em particular ao Professor R. W. Snow, do centro de medicina geográfica KEMRI, do Quênia, pela sua revisão crítica deste texto. As opiniões expressas neste artigo não reflectem necessariamente as opiniões oficiais das respectivas organizações dos co-autores.

**Contribuições dos autores.** O Dr. Bhattarai teve total acesso aos dados do

## Impacto da ACT e das RTI sobre o peso da malária

estudo e assume total responsabilidade pela integridade dos dados e pela exactidão dos dados e da sua análise. Conceito e desenho do estudo: Bhattarai, Kachur, Gerstenmaier, Abdulla e Björkman. Aquisição de dados: Bhattarai, Ali, Kachur, Abbas, Al-mafazy, Ramsan, Rotllant, Molteni e Abdulla. Análise e interpretação dos dados: Bhattarai, Kachur, Mårtensson, Montgomery e Björkman. Redacção do texto: Bhattarai, Kachur, Mårtensson e Björkman. Análise estatística: Bhattarai, Kachur, Mårtensson, Montgomery, Kaneko e Björkman. Financiamento obtido: Ali, Kachur, Ramsan e Molteni. Apoio administrativo, técnico e material: Bhattarai, Ali, Kachur, Abbas, Khatib, Al-mafazy, Ramsan, Rotllant, Gerstenmaier, Molteni e Björkman. Supervisão do estudo: Bhattarai, Ali, Kachur, Molteni, Abdulla e Björkman. Revisão crítica do texto relativamente ao conteúdo intelectual importante: Todos os autores.

## Referências

1. ONU (2000) Resolução adoptada pela Assembleia Geral. Declaração do Milénio das Nações Unidas; 2000. Nova Iorque. Nações Unidas. Disponível em: <http://www.un.org/millenniumgoals/>. Acesso a 10 de Março de 2007.
2. OMS (2000) Declaração de Abuja e plano de acção. Genebra: Organização Mundial de Saúde WHO/CDS/RBM/2000.17. Disponível em: [http://www.rbm.who.int/docs/abuja\\_declaration.pdf](http://www.rbm.who.int/docs/abuja_declaration.pdf). Acesso a 10 de Março de 2007.
3. ZMCP (2002) Directrizes nacionais para o diagnóstico e tratamento da malária em Zanzibar. Zanzibar. Ministério da Saúde e da Assistência Social
4. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, *et al.* (1996) Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 347: 1654–1658.
5. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, *et al.* (2005) Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS Med* 2: e330. doi:10.1371/journal.pmed.0020330
6. Lengeler C (2004) Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000363. Disponível em: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000363.html>. Acesso a 10 de Março de 2007.
7. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, *et al.* (1995) Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet* 345: 479–483.
8. Kounznetsov RL (1977) Malaria control by application of indoor spraying of residual insecticides in tropical Africa and its impact on community health. *Trop Doct* 7: 81–91.
9. Lengeler C, Sharpe B (2003) Indoor residual spraying and insecticide-treated nets. Washington (D. C.): Global Health Council. 17–24 p.
10. Mårtensson A, Stromberg J, Sisowath C, Msellem MI, Gil JP, *et al.* (2005) Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemetherlumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood Plasmodium falciparum malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clin Infect Dis* 41: 1079–1086.
11. Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TK, McCormick JB, Roberts JM, *et al.* (1999) Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in an area of intense malaria transmission II. Descriptive epidemiology of malaria infection and disease among children. *Am J Trop Med Hyg* 60: 641–648.
12. OMS (2003) Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50. Genebra: Organização Mundial de Saúde. pp 28–31.
13. Rao J, Scott A (1984) On Chi-squared tests for multiway contingency tables with proportions estimated from survey data. *Ann Stat* 12: 46–60.
14. Nisula T (1999) Everyday spirits and medical interventions: Ethnographic and historical notes on the therapeutic conventions in Zanzibar Town. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy. 321 p.
15. Armstrong Schellenberg JR, Adam T, Mshinda H, Masanja H, Kabadi G, *et al.* (2004) Effectiveness and cost of facility-based Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) in Tanzania. *Lancet* 364: 1583–1594.
16. Kidane G, Morrow RH (2000) Teaching mothers to provide home treatment of malaria in Tigray, Ethiopia: a randomised trial. *Lancet* 356: 550–555.
17. Arudo J, Gimnig JE, ter Kuile FO, Kachur SP, Slutsker L, *et al.* (2003) Comparison of government statistics and demographic surveillance to monitor mortality in children less than five years old in rural western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 68: 30–37.
18. Mung'ala VO, Snow RW (1994) Death registration on the Kenyan Coast. *East Afr Med J* 71: 747–750.

## Resumo do editor

**Contexto.** A malária mata aproximadamente um milhão de pessoas todos os anos, sendo muitas delas crianças que vivem na África subsariana. O parasita responsável por estas mortes – *Plasmodium falciparum* – é transmitido às pessoas quando estas são picadas (normalmente durante a noite) por um mosquito infectado. Uma vez no corpo humano, os parasitas reproduzem-se no fígado antes de invadirem os glóbulos vermelhos. Aqui, multiplicam-se novamente até rebentarem e infectarem mais glóbulos vermelhos, para além de causarem febre alta e, por vezes, danificarem órgãos vitais. O ciclo de transmissão completa-se quando um mosquito pica uma pessoa infectada e ingere parasitas juntamente com o sangue que consome. Para reduzir o peso da malária em todo o mundo, é necessário quebrar este ciclo. Isto pode ser feito de várias formas. Em primeiro lugar, os mosquitos podem ser controlados com insecticidas. Em segundo lugar, os indivíduos podem evitar as picadas de mosquito dormindo sob redes tratadas com insecticida. Por último, os medicamentos para a malária podem reduzir as doenças e mortes causadas pelo parasita da malária e podem reduzir a probabilidade de um mosquito captar o parasita quando pica uma pessoa. Actualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda as terapias combinadas à base de artemisina (ACT) para controlar a malária. Estes medicamentos contêm um composto antimalárico natural derivado da *Artemisia annua* e um medicamento sintético. A utilização de redes tratadas com insecticida também está a ser fortemente promovida.

**Qual a razão deste estudo?** A Iniciativa global Fazer Recuar a Malária – uma abordagem global coordenada ao combate à malária – recomenda que as estratégias acima descritas sejam combinadas para controlar a malária. Contudo, apesar de o impacto sobre a saúde pública das redes insecticidas (RTI) ter sido investigado, ainda não foram estudados os efeitos em larga escala da utilização da ACT e os efeitos da combinação da ACT com as RTI numa zona endémica de malária. Esta informação é necessária para permitir aos Estados e aos organismos internacionais utilizar os seus recursos tão eficazmente quanto possível para controlar a malária. Neste estudo, os investigadores indagaram sobre se a introdução da ACT, numa primeira fase isoladamente e posteriormente combinada com a distribuição de redes insecticidas de longa duração (RILD), afectou o peso da malária em Zanzibar, um país endémico de malária. Em Zanzibar, desde finais de 2003 que as pessoas com malária têm acesso gratuito a ACT, enquanto as crianças com menos de 5 anos e as mulheres grávidas podem receber RILD gratuitas desde inícios de 2006.

**O que é que os investigadores fizeram e descobriram?** Os investigadores contaram os parasitas no sangue de um grupo de crianças com menos de 14 anos de idade no Distrito A de Zanzibar em Maio de 2003, 2005 e 2006 (os picos sazonais da malária em Zanzibar ocorrem nos períodos de Março–Maio e de Outubro–Dezembro). Os investigadores também consultaram os registos de saúde locais para identificar consultas externas e internamentos relacionados com a malária que tenham ocorrido entre 2000 e 2005 e analisaram os registos gerais dos óbitos ocorridos na região durante o mesmo período. Entre

2003 (antes da introdução da ACT) e 2005, a proporção dos menores de cinco anos com *P. falciparum* no sangue foi reduzida para metade (uma descida de duas vezes). Esta proporção sofreu uma nova descida de dez vezes entre 2005 e 2006 após a distribuição de RILD a esta faixa etária. Os óbitos, independentemente da causa, ocorridos entre os menores de cinco anos sofreram uma redução para metade entre 2002 e 2005, e, em 2005, os internamentos relacionados com a malária e os óbitos atribuídos à malária entre crianças desta faixa etária corresponderam a um quarto dos que se registaram em 2002. Durante este período, o clima em Zanzibar permaneceu favorável à transmissão da malária.

**O que significam estes resultados?** Estes resultados demonstram que em Zanzibar, no período de dois anos após a introdução da ACT, as doenças associadas à malária (diagnóstico de malária em ambulatório) sofreram uma redução de 77%, e que o número geral de óbitos entre as crianças diminuiu para cerca de metade. A distribuição gratuita de RILD a menores de cinco anos, implementada a partir de inícios de 2006, resultou noutra redução significativa da prevalência de parasitas nesta faixa etária e numa redução menor, mas igualmente importante, na prevalência de parasitas em crianças mais velhas. Uma vez que estes resultados apenas demonstram as tendências de curto prazo no peso da malária associadas à introdução destas estratégias de controlo, necessitam de ser confirmados em estudos mais prolongados. Também necessitam de ser confirmados noutros países, uma vez que a diminuição do peso da malária em Zanzibar pode dever-se a factores que não estejam relacionados com a ACT ou com as RILD, tais como outras alterações nas práticas médicas. Não obstante, estes resultados sugerem fortemente que as ACT, em conjugação com a utilização de RILD em larga escala, podem ajudar a alcançar o objectivo de erradicar a malária enquanto problema de saúde na África subsariana, desde que os países mais pobres desta região possam sustentar estas estratégias de controlo a longo prazo.

**Informações adicionais.** Aceda a estes *Websites* através da versão *online* deste resumo em <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040309>.

- A enciclopédia MedlinePlus contém uma página sobre a malária (em inglês e em espanhol)
- A Organização Mundial de Saúde disponibiliza informações sobre a malária (em inglês, espanhol, francês, russo, árabe e chinês)
- Os Centros de Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA disponibilizam informações sobre a malária e sobre as redes tratadas com insecticida (em inglês e em espanhol).
- A Iniciativa global Fazer Recuar a Malária disponibiliza informações sobre a sua abordagem ao controlo global da malária; sobre a malária em Zanzibar, parte da República Unida da Tanzânia; sobre a terapia combinada à base de artemisina; e sobre a utilização de redes tratadas com insecticida.

Investigação

**Sobreutilização da terapia combinada à base de artemisina em Mto wa Mbu (rio dos mosquitos), uma zona incorrectamente interpretada como sendo altamente endémica de malária**Charles Mwanziva<sup>1,2</sup>, Seif Shekalaghe<sup>1,3</sup>, Arnold Ndaró<sup>2</sup>, Bianca Mengerink<sup>1</sup>, Simon Megiroo<sup>4</sup>, Frank Moshá<sup>3</sup>, Robert Sauerwein<sup>1</sup>, Chris Drakeley<sup>5,6</sup>, Roly Gosling<sup>6</sup> e Teun Bousema<sup>\*1</sup>

Endereço: <sup>1</sup>Departamento de Microbiologia Médica, Centro Médico da Universidade Radboud Nijmegen, Nijmegen, Países Baixos, <sup>2</sup>Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzânia, <sup>3</sup>Kilimanjaro Christian Medical College, Moshi, Tanzânia, <sup>4</sup>KKKT Kirurumo Health Facility Mto wa Mbu, Tanzânia, <sup>5</sup>Programa Conjunto para a Malária, Moshi, Tanzânia e <sup>6</sup>Departamento de Doenças Infecciosas e Tropicais, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido

Correio electrónico: Charles Mwanziva - cmwanziva@yahoo.com; Seif Shekalaghe - sshekalaghe@yahoo.com; Arnold Ndaró - a\_ndaró@yahoo.com; Bianca Mengerink - biancamengerink@student.ru.nl; Simon Megiroo - s2003megiroo@yahoo.co.uk; Frank Moshá - fwmosha@hotmail.com; Robert Sauerwein - r.sauerwein@mmb.umcn.nl; Chris Drakeley - chris.drakeley@lshtm.ac.uk; Roly Gosling - roly.gosling@gmail.com; Teun Bousema\* - t.bousema@ncmls.ru.nl

\* Autor correspondente

Publicado: 5 de Novembro de 2008

Recebido : 18 de Agosto de 2008

Malaria Journal 2008, 7:232 doi:10.1186/1475-2875-7-232

Aceite: 5 de Novembro de 2008

Este artigo está disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/7/1/232>© 2008 Mwanziva *et al*; entidade licenciada: BioMed Central Ltd.Este é um artigo Open Access distribuído nos termos da Licença de Atribuição da Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), a qual permite a livre utilização, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.**Resumo**

**Contexto:** Na África subsariana rural continua a ser muito difícil diagnosticar e tratar adequadamente a malária. Esta questão merece uma atenção renovada à luz do tratamento de primeira linha com a dispendiosa terapia combinada à base de artemisina (ACT) e da alteração dos padrões de intensidade da transmissão. Este estudo descreve as práticas de diagnóstico e tratamento aplicadas em Mto wa Mbu, uma zona que, apesar de ter um historial de hiperendemia de malária, não foi objecto de avaliações recentes sobre a intensidade da transmissão.

**Métodos:** Foram recolhidos dados retrospectivos e prospectivos nas duas maiores clínicas de saúde da aldeia. Os diagnósticos incluídos nos dados recolhidos prospectivamente foram confirmados por microscopia. O nível de intensidade da transmissão foi determinado por avaliação entomológica e por estimativa das taxas de seroconversão utilizando repostas de anticorpos antimaláricos.

**Resultados:** A intensidade da transmissão da malária por avaliação serológica foi equivalente a < 1 picadas infecciosas por pessoa por ano. Apesar da reduzida intensidade de transmissão, > 40% dos pacientes externos que visitaram as clínicas no período de 2006–2007 foram diagnosticados com malária. Os dados prospectivos demonstraram níveis muito elevados de sobrediagnóstico de malária. A microscopia foi pouco fiável, tendo < 1% das lâminas consideradas como positivas para parasitas da malária pelos técnicos de microscopia das clínicas sido confirmadas por técnicos de microscopia de investigação com formação. Além disso, muitos dos pacientes cujas lâminas apresentaram resultados negativos receberam tratamento para a malária. Em resultado disto, 99,6% (248/249) dos indivíduos que foram tratados com ACT estavam, na verdade, livres de parasitas da malária.

**Conclusão:** A intensidade da transmissão diminuiu consideravelmente na zona de Mto wa Mbu. Apesar deste facto, a maioria das febres continua a ser considerada e tratada como malária, ignorando, assim, as verdadeiras causas das doenças febris e prescrevendo ACT em excesso. A discrepância entre o nível de intensidade da transmissão aparente e real pode ocorrer em várias zonas da África subsariana e obriga a que sejam envidados mais esforços para definir os níveis de transmissão à escala local e para promover comportamentos racionais em matéria de prescrição de medicamentos.

**Contexto**

Na África subsariana rural continua a ser muito difícil diagnosticar e tratar adequadamente a malária. Nestas zonas, mais de 70% dos indivíduos com sintomas que sugerem a malária tratam as febres com medicamentos para a malária sem visitar os serviços oficiais de saúde para obter um diagnóstico [1, 2]. As pessoas que se deslocam a uma infraestrutura de saúde não têm a garantia de que recebem um diagnóstico exacto. O exame microscópico de um esfregaço de sangue constitui o método padrão para o diagnóstico da malária, mas é frequente o mesmo não estar disponível nas infraestruturas subdistritais [3]. Na ausência de microscopia, o diagnóstico da malária baseia-se em sintomas clínicos que, conforme já foi comprovado, carecem de especificidade [4], ou o tratamento é administrado presuntivamente. Mesmo nos casos em que a microscopia está disponível, constata-se um sobrediagnóstico substancial da malária [5]. É necessário rever urgentemente estas práticas de diagnóstico e tratamento com a implementação em larga escala da terapia combinada à base de artemisina (ACT), que é relativamente dispendiosa, e à luz da alteração dos padrões de transmissão da malária.

O tratamento presuntivo da malária continua a ser uma ferramenta útil para o controlo da malária nas zonas onde a malária é comum, o risco de progressão para a malária grave é significativo e não existem infraestruturas de diagnóstico. Nestas zonas, o tratamento presuntivo constitui uma estratégia eficaz para aumentar a cobertura dos medicamentos para a malária e pode ajudar a reduzir a transmissão desta doença [6]. Contudo, esta estratégia pode não se justificar nas áreas pouco endémicas, onde a maioria dos episódios febris não se devem à malária [7] e onde o sobrediagnóstico e o sobretratamento são muito comuns [4, 8, 9]. O conhecimento da intensidade de transmissão da malária pode orientar os clínicos na definição de algoritmos para lidar com pacientes febris. Porém, é frequente não estarem disponíveis estimativas fiáveis sobre a intensidade da transmissão da malária, e esta intensidade pode sofrer alterações ao longo do tempo em resultado de intervenções [10, 11] ou flutuações naturais [12]. Em todo o continente africano existem relatos de reduções recentes na intensidade da transmissão da malária (analisados em [6]).

Parece-nos ser pertinente investigar a forma como os sistemas de saúde rurais funcionam na actual envolvente de alteração da transmissão e de envidamento de esforços para controlar e erradicar a malária. Neste artigo são descritas as práticas de diagnóstico e tratamento aplicadas nos centros de saúde rurais de Mto wa Mbu, uma zona que, apesar de ter um historial de hiperendemia de malária [13], não foi objecto de avaliações recentes sobre a intensidade da transmissão.

**Métodos****Local em estudo**

Este estudo foi realizado em Mto wa Mbu (latitude 3° 21'S; longitude 35° 51' E), que em Kiswahili significa "Rio dos Mosquitos". A aldeia está situada nas terras altas setentrionais da Tanzânia, a uma altitude de 960 m – 1478 m acima do nível do mar, e a pluviosidade está, em grande medida,

circunscrita à estação das chuvas curta (Outubro–Novembro) e à estação das chuvas prolongada (Março–Julho). De acordo com um censo nacional realizado em 2002, a aldeia tem 16.068 habitantes. Foram recolhidos dados retrospectivos e prospectivos junto das duas principais clínicas de saúde da aldeia: a clínica da Igreja Luterana Evangélica (KKKT) e o Serviço de Saúde da Igreja Católica Romana (RCHF).

**Dados retrospectivos**

Ambas as clínicas utilizam regularmente a microscopia para diagnosticar a malária, tendo informado que a malária constitui o seu principal diagnóstico entre pacientes externos. Os dados retrospectivos consistiram em informações de registos de pacientes externos relativas aos anos de 2006 e 2007. Relativamente a cada indivíduo que se apresentou na clínica foram registados a data de visita, a idade e o sexo, bem como se o mesmo havia sido diagnosticado com malária (quer através da avaliação clínica, quer após a detecção de parasitas pelo técnico de microscopia da clínica) e se havia sido disponibilizado tratamento para a malária. Os dados climáticos foram obtidos junto do Parque Nacional do Lago Manyara.

**Dados prospectivos**

Foram recolhidos dados prospectivos junto de todos os indivíduos que se apresentaram nas clínicas como pacientes durante os meses de Maio a Agosto de 2007, no final das chuvas prolongadas, uma altura em que era esperado um elevado número de casos de malária [12, 14]. Todos os pacientes foram informados sobre a finalidade do estudo, tendo-lhes sido pedido que dessem o seu consentimento por escrito antes de serem incluídos no estudo. Uma vez inscritos, foi-lhes entregue um breve questionário para recolher informações sobre a idade, o sexo, a utilização de mosquiteiros de cama, a utilização de antibióticos ou medicamentos para a malária nas duas semanas anteriores e os sintomas. Foi obtida, por picada do dedo, uma única amostra de sangue para a recolha de soro em papel de filtro Whatman 3 MM [Whatman, Maidstone, Reino Unido]. Aos indivíduos encaminhados para diagnóstico da malária foi extraída, por picada do dedo, uma amostra para a detecção de parasitas da malária por teste de diagnóstico rápido (RDT) e duas lâminas de sangue. RDT ParaHIT® [Span Diagnostics Ltd, Surat, Índia]. Os RDT foram utilizados de acordo com as instruções do fabricante e basearam-se na detecção da proteína II rica em histidina. A primeira das duas lâminas de sangue foi corada na clínica de acordo com a prática habitual da clínica e classificada pelo técnico de microscopia da clínica. O resultado do exame de lâmina e o resultado do RDT foram disponibilizados ao clínico para diagnóstico. A segunda lâmina foi posteriormente corada num laboratório de investigação e lida por dois técnicos de microscopia de investigação experientes. Foi determinada a densidade de parasitas por 200 glóbulos brancos no esfregaço espesso e a lâmina foi considerada negativa nos casos em que não foi observado qualquer parasita em 100 campos de ampliação microscópica. Os resultados dos dois técnicos de microscopia de investigação foram comparados para fins de validação e todos os resultados discordantes foram lidos por um terceiro técnico de microscopia.

Aos indivíduos diagnosticados com malária pelo clínico foi disponibilizada arteméter-lumefantrina, em conformidade com a política nacional tanzaniana. Este estudo obteve autorização

*Malaria Journal* 2008, **7**:232

<http://www.malariajournal.com/content/7/1/232>

ética da comissão de ética do Kilimanjaro Christian Medical Centre (Certificado de autorização ética do KCMC n.º 167 de 2007).

#### **Entomologia**

Foram recolhidos mosquitos em 10 habitações, seleccionadas para representar as diferentes estruturas habitacionais da aldeia. Os mosquitos foram capturados com armadilhas de luz normais do Center for Disease Control (CDC, Atlanta, GA, EUA) a cada quinze dias durante três meses (Maio–Setembro de 2007). As armadilhas foram suspensas no fundo de uma cama ocupada, equipada com um mosquiteiro de cama não tratado que foi disponibilizado como novo pelos investigadores. As armadilhas foram mantidas activas durante 12 horas, das 19h00 às 7h00 [15, 16]. Durante a manhã, as armadilhas foram recolhidas e as espécies de mosquitos foram determinadas e contadas. Os mosquitos *Anopheles* macho, os *Culicíneos* e os *Anofelinos* não vectoriais foram descartados. Os mosquitos *Anopheles* fêmea foram armazenados em gel de sílica para detecção da proteína circunsporozóita (CSP) através do método ELISA, conforme descrito por Wirtz *et al.* [17]. Procedeu-se à remoção da cabeça e do tórax de cada mosquito, os quais foram preparados para aplicação do método ELISA [17] e armazenados numa placa multialveolar de 96 poços até à realização das análises. As amostras foram preparadas individualmente e analisadas, procedendo-se à repetição do procedimento no caso dos mosquitos cujo resultado da análise foi positivo. Foram utilizados mosquitos *Anopheles* fêmea criados em insectário e não alimentados como controlos negativos, juntamente com um controlo de CSP positivo adquirido no mercado [CDC, Atlanta, EUA]. As amostras foram lidas visualmente e num leitor de placas ELISA a 495 nm. A TIE e os intervalos de confiança foram calculados conforme descrito por Drakeley *et al.* [18]. Foi utilizado um factor de conversão para ter em conta a diferença entre as capturas na armadilha de luz e as capturas por atracção humana, resultando na fórmula: picadas infecciosas por pessoa por mês = 1,605 \* (número de mosquitos positivos/número de armadilhas) \* 30 [18].

#### **ELISA com utilização de MSP-1**

O soro foi eluído a partir dos papéis de filtro, conforme descrito por Corran *et al.* [19]. Os anticorpos da imunoglobulina G contra os antígenos da fase sanguínea foram detectados por ELISA indirecto, conforme descrito anteriormente [20] utilizando a proteína recombinante MSP-1<sub>19</sub> (genótipo Wellcome), cuja produção foi realizada conforme acima descrito [21]. Resumidamente, procedeu-se ao revestimento, de um dia para o outro, de placas com 96 poços [Immulon 4HBX, Thermo] com 50 µL de diluição a 0,5 mg/mL do antígeno específico. Após a lavagem com PBS Tween (PBS-T) a 0,05%, foram adicionados 200 µL de tampão de bloqueio (1% de leite desnatado em PBS-T) durante 3 horas à temperatura ambiente. Após a lavagem, as amostras de plasma foram adicionadas em duplicado a uma diluição única de 1/1000 e incubadas a 4°C de um dia para o outro. 100 µL de conjugado de IgG de coelho anti-humano e HRP [Dako, Ely, Reino Unido] foram adicionados e incubados durante 1 hora à temperatura ambiente. As placas foram reveladas com o-fenilendiamina [Sigma]-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a reacção foi interrompida com 50 µL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. As placas foram lidas a 490 nm. Para gerar um valor-limite de DO acima do qual as amostras seriam consideradas positivas para anticorpos, a distribuição dos valores de DO foi ajustada como a soma de duas

distribuições gaussianas (assumindo uma distribuição estreita de seronegativos e uma distribuição mais ampla de seropositivos) utilizando métodos da máxima verosimilhança [19].

#### **Análise dos dados**

Foram realizadas análises estatísticas dos dados utilizando o software SPSS versão 14.0 e Stata 9.2 (Stata Corp, College Station TX, EUA). Procedeu-se à comparação das variáveis categóricas recorrendo ao teste qui-quadrado de Person ou ao teste exacto de Fisher, e foram calculados rácios de probabilidades (OR) com intervalos de confiança de 95% (CI 95%). Foram utilizados dados de ELISA com utilização de anticorpos anti-MSP-1<sub>19</sub> para gerar um gráfico de idade/seroprevalência. Os valores de DO foram expressos como uma percentagem do controlo positivo (DO normalizada). A taxa de seroconversão anual, λ, e a taxa anual de reversão para a seronegatividade, ρ, foram estimadas pela aplicação de um modelo simples da aquisição e perda de anticorpos à prevalência específica da idade dos anticorpos utilizando métodos da verosimilhança máxima assumindo uma distribuição binomial [20]. Seguidamente, a taxa de inoculação entomológica anual (IEA) equivalente foi estimada utilizando uma curva de calibragem extraída dos valores previamente determinados [22].

#### **Resultados**

##### **O peso aparente da malária**

No período de Janeiro de 2006–Novembro de 2007, as duas clínicas registaram um total de 22.553 consultas em ambulatório. Neste período, 62,9% (1696/2696) dos menores de cinco anos que se apresentaram nos serviços de ambulatório foram diagnosticados com malária, e tratados para esta doença, na clínica KKKT, comparativamente aos 39,2% (3284/8382) registados entre os indivíduos com idade ≥ 5 anos. No RCHF, estes valores foram de 42,9% (1914/4466) e 42,1% (2948/7009), respectivamente. Não ocorreu qualquer padrão sazonal evidente no número total de casos de malária, apesar de se terem registado picos claros de pluviosidade nos meses de Março–Junho e de Outubro–Dezembro (Figura 1). Registou-se uma pluviosidade anual de 650 mm por ano.

##### **O peso avaliado da malária**

###### *Gestão de casos de malária e confirmação da parasitemia por microscopia*

A gestão clínica dos casos de malária foi observada durante o período de Junho–Agosto de 2007, em ambas as clínicas. Na clínica KKKT apresentaram-se 240 indivíduos com sintomas que foram interpretados pelo clínico como sugestivos de malária (Figura 2); na clínica RC este número foi de 88 (Figura 3). As queixas, as idades e os factores sociodemográficos relatados foram semelhantes nas duas clínicas. A queixa mais comumente relatada foi a febre (80,9%, 263/325), seguida pelas queixas respiratórias (41,8%, 136/325). A idade mediana dos casos de suspeita de malária foi de 26,5 anos (IQR 10,0 – 38,0) e 51,5% (168/326) dos sujeitos relataram ter utilizado medicamentos para a malária nas duas semanas anteriores à sua visita. A utilização de mosquiteiros de cama foi relatada por 85,1% (417/490) dos indivíduos, sem que existam informações sobre a impregnação (recente).

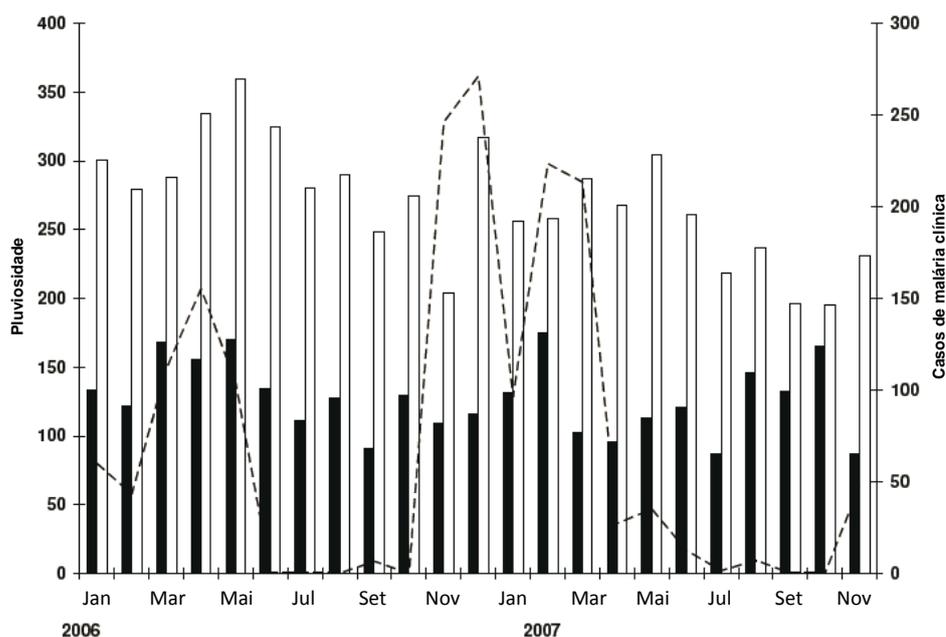


Figura 1

**Distribuição da pluviosidade e número de pacientes externos diagnosticados com malária.** As barras indicam o número de pacientes com malária diagnosticada clinicamente com menos de cinco anos de idade (barras fechadas) ou com idade  $\geq$  a 5 anos (barras abertas) nas clínicas KKKT e RCHF em conjunto durante o período de Janeiro de 2006–Novembro de 2007. A linha tracejada indica a pluviosidade mensal total em mm/mês, conforme medida no Parque Nacional do Lago Manyara, que fica próximo.

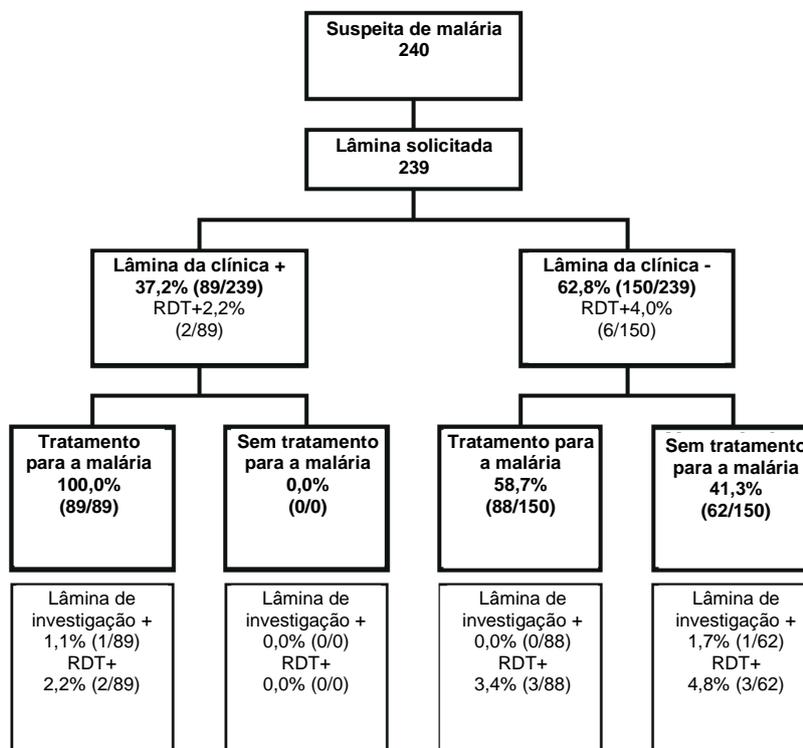
Os resultados dos exames de lâmina e dos RDT, e o tratamento para a malária prescrito, encontram-se resumidos nas Figuras 2 e 3. Foi solicitado um exame de lâmina para quase todos os indivíduos com suspeitas de malária (99,3% (326/328)); os outros dois receberam medicamentos para a malária sem exame laboratorial. Todos os indivíduos que tinham parasitas na sua lâmina de sangue de acordo com o técnico de microscopia da clínica receberam tratamento para a malária, tanto na clínica KKKT como na clínica RC. De entre aqueles que foram considerados livres de parasitas pelo técnico de microscopia da clínica, 58,7% (88/150) e 59,5% (22/37) receberam, não obstante, medicamentos para a malária na clínica KKKT e na clínica RC, respectivamente. Na clínica KKKT, 37,2% (89/239) de todas as lâminas solicitadas foram consideradas positivas pelo técnico de microscopia, mas apenas uma dessas "lâminas positivas" foi confirmada pelos técnicos de microscopia de investigação. A proporção de "lâminas positivas" foi ainda maior na clínica RC, onde 57,5% (50/87) de todas as lâminas solicitadas foram consideradas positivas pelo técnico de microscopia da clínica e nenhuma delas foi considerada positiva quando corada e lida pelos técnicos de microscopia de investigação. Uma das lâminas com resultado positivo para parasitas foi ignorada pelo técnico de microscopia da clínica KKKT (densidade de parasitas: 27.760 parasitas/ $\mu$ L) e obteve igualmente um resultado negativo no RDT; esta pessoa recebeu antibióticos, mas não recebeu medicamentos para a malária. Não ocorreu qualquer associação estatisticamente significativa entre a atribuição de um resultado positivo pelos técnicos de microscopia da clínica e pelos técnicos de microscopia de investigação ( $p = 0,84$ ). Dez

indivíduos receberam um resultado positivo no RDT, tendo um deles obtido igualmente um resultado positivo no exame de lâmina e outros dois relatado a utilização prévia de medicamentos para a malária.

Quando os dados provenientes das duas clínicas foram combinados, foram associados os seguintes factores à prescrição de medicamentos para a malária: a probabilidade de receber medicamentos para a malária aumentou quando a lâmina foi considerada positiva pelo técnico de microscopia da clínica (OR 1,70; CI 95% 1,51–1,92) e diminuiu quando foi relatada tosse (OR 0,50 CI 95% 0,30–0,84). O relato de febre e o relato de utilização prévia de medicamentos para a malária ou de antibióticos não foram associados à probabilidade de receber medicamentos para a malária na clínica.

#### Taxa de inoculação entomológica por amostragem de mosquitos

Foi instalado um total de 70 armadilhas de luz do CDC no período de Maio–Setembro de 2007. Dos mosquitos capturados, 15,6% (331/2774) eram do género *Anopheles* e 261 eram fêmeas. Todos os mosquitos fêmea foram tratados e incluídos no ELISA com CSP, tendo um deles acusado positivo para CS. Isto resultou numa taxa de inoculação entomológica (TIE) estimada de 0,69 (CI 95% 0,02–3,83) picadas infecciosas por pessoa por mês com referência ao período estudado.



**Figura 2**  
**Gestão dos indivíduos com suspeita de malária na clínica KKKT.** Lâmina da clínica = lâmina corada e lida pelo técnico de microscopia da clínica; lâmina da investigação = lâmina corada e lida por técnico de microscopia de investigação experiente; RDT = teste de diagnóstico rápido

*Taxa de inoculação entomológica equivalente gerada a partir dos dados sobre seroprevalência*

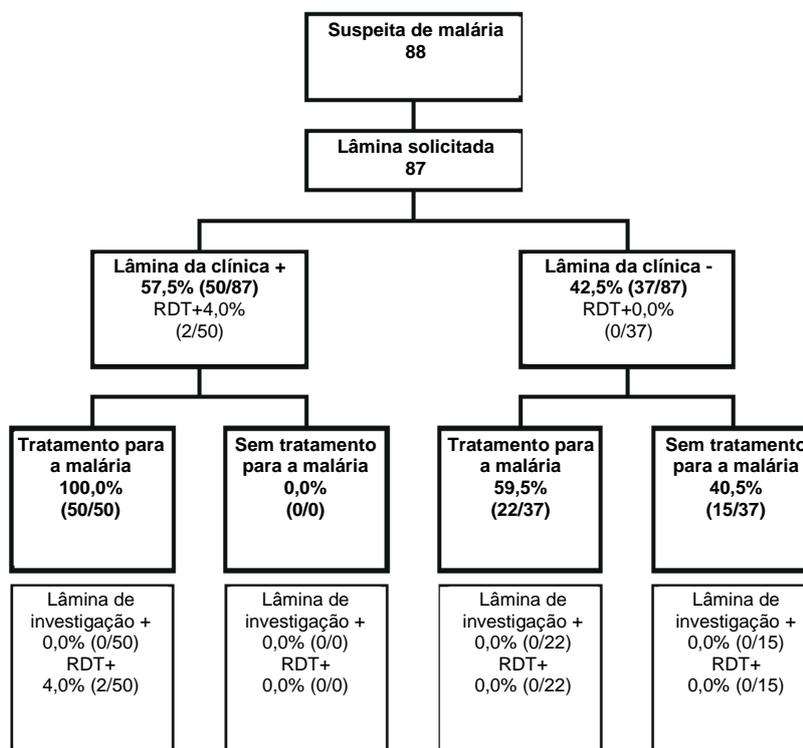
Foi analisado um total de 464 amostras de soro no ELISA com utilização de MSP1<sub>19</sub>. A seroprevalência total de anticorpos anti-MSP1<sub>19</sub> foi de 29,5% (137/464), tendo sido observado um claro aumento da seroprevalência com a idade (Figura 4). Com base na curva ajustada, λ foi estimado em 0,026 (CI 95% 0,016–0,042), o que corresponde a uma TIE estimada de 0,70 (0,26–1,87) picadas infecciosas por pessoa por ano.

**Discussão**

Na zona de Mto wa Mbu em estudo, caracterizada por uma baixa intensidade de transmissão, foi observado um peso aparente da malária irrealisticamente elevado. Quarenta por cento dos pacientes externos receberam tratamento para a malária, apesar de o diagnóstico não ter sido sustentado pelo exame de lâmina ou por um exame rápido, e de ser improvável à luz dos actuais níveis de intensidade da transmissão.

Os níveis de intensidade de transmissão da malária, conforme determinados pela avaliação entomológica rápida e pelos dados de seroprevalência, por idade, de anticorpos anti-MSP-1<sub>19</sub> [20], foram reduzidos na zona de Mto wa Mbu. A estimativa de TIE por avaliação entomológica foi de 0,7 picadas infecciosas por pessoa por mês. Esta estimativa foi

obtida no período após o período de pluviosidade prolongada e representa provavelmente o pico da exposição a mosquitos infectados. Por conseguinte, não surpreende que este valor exceda a estimativa de TIE baseada na curva idade-seroprevalência para MSP1<sub>19</sub> (0,7 picadas infecciosas por pessoa por ano), apesar de os intervalos de confiança de ambos os métodos serem coincidentes. No geral, a TIE por avaliação entomológica é susceptível às flutuações sazonais [12], flutuações que são aligeiradas pela avaliação imunológica [20, 22] que pode, por conseguinte, proporcionar uma estimativa mais robusta. Qualquer um dos métodos conduzirá à conclusão de que a intensidade de transmissão em Mto wa Mbu é reduzida. Isto contrasta com as pesquisas transversais realizadas em 1981 [13], cujas pesquisas parasitológicas indicaram que esta zona registava um nível de intensidade de transmissão "certamente igual e provavelmente superior ao registado em Muheza-Ubembe" [13], uma zona que ainda hoje é conhecida como sendo hiperendémica de malária [23]. A intensidade de transmissão da malária diminuiu claramente nos últimos 25 anos, mas não resulta claro qual foi o período durante o qual a diminuição teve lugar. É possível detectar reduções (recentes) na intensidade da transmissão em curvas de seroprevalência de acordo com a idade quando se permite alterar a força da infecção (λ) ao longo do tempo. Contudo, a variável λ não melhorou o ajustamento da nossa curva (dados não apresentados), e não encontramos indicações de uma redução recente na TIE. À semelhança do que sucede

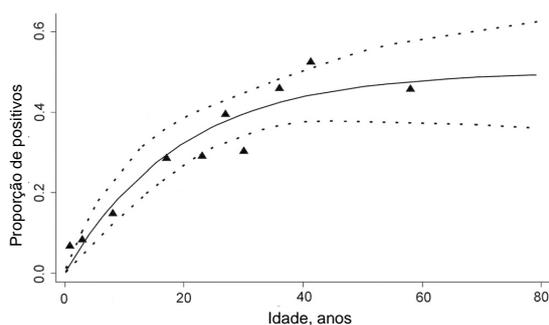


**Figura 3**  
**Gestão dos indivíduos com suspeita de malária na clínica RCHF.** Lâmina da clínica = lâmina corada e lida pelo técnico de microscopia da clínica; lâmina de investigação = lâmina corada e lida por técnico de microscopia de investigação experiente; RDT = teste de diagnóstico rápido

com a sua definição temporal, as razões para a redução da TIE são pouco claras. A utilização de sal com cloroquina não explica esta situação, uma vez que o mesmo era utilizado nas décadas de 1960 e 1970 e que ainda em 1981 se registaram taxas de parasitas de 50%–60% entre crianças menores de 10 anos de idade [13]. A cobertura de mosquiteiros de cama registada na área em estudo é elevada, mas a cobertura de RTI apenas sofreu um aumento nos últimos anos [24], pelo que também não constitui uma explicação plausível. À semelhança do que sucede noutras zonas de África [6], a queda da intensidade de transmissão não se pode explicar facilmente. A utilização elevada de medicamentos para a malária para tratar qualquer tipo de febre, conforme é demonstrado neste estudo, pode ter actuado como uma profilaxia em massa e reduzido a transmissão ao longo do tempo [6], mas isto não pode ser provado.

Apesar da baixa intensidade de transmissão verificada na zona de Mto wa Mbu, mais de quarenta por cento dos pacientes externos que se apresentaram em duas clínicas importantes durante um período de quase dois anos foram diagnosticados com malária. Não se registou qualquer padrão sazonal nos diagnósticos da malária, conforme é comumente observado [12, 14]. Os dados prospectivos provenientes de mais de 400 casos de suspeita de malária demonstram ter ocorrido um sobrediagnóstico massivo da malária nas duas clínicas. Apesar da disponibilidade de microscópios, de técnicos de microscopia experientes e de clínicos, que solicitaram exames de lâminas com frequência, não ocorreram

melhorias aparentes no critério de aplicação de medicamentos para a malária [5, 25]. Uma das principais explicações para esta situação consiste no facto de as leituras das lâminas serem pouco fiáveis nas clínicas incluídas neste estudo: menos de 1% das lâminas que foram consideradas como positivas para parasitas da malária pelos técnicos de microscopia da clínica foram confirmadas por técnicos de microscopia de investigação experientes. Além disso, os clínicos utilizaram aparentemente os resultados das lâminas mais como uma ferramenta para confirmar a sua suspeita clínica do que para afastar a hipótese de malária [25]. Todos os indivíduos com "lâminas positivas" receberam tratamento para a malária, apesar de uma "lâmina negativa" não afastar de modo algum o tratamento [9]. Isto pode ser o resultado da crença profundamente enraizada da existência de malária mesmo quando o resultado do exame de lâmina é negativo. É verdade que em zonas pouco endémicas a malária clínica pode surgir mesmo em casos de parasitemia de baixa densidade, pelo que a hipótese de malária não pode ser sempre afastada em caso de resultado negativo no exame de lâmina [4]. Contudo, trata-se de casos excepcionais, e a restrição do tratamento com medicamentos para a malária aos casos verdadeiros de resultado positivo nos exames microscópicos constitui uma abordagem segura, mesmo em zonas de baixa endemicidade [8]. A prescrição de medicamentos para a malária registada em Mto wa Mbu é claramente desproporcionada. Uma surpreendente proporção de 99,6% (248/249) dos indivíduos que foram tratados com arteméter-lumefantrina (AL) estava livre de parasitas da malária.

**Figura 4**

**Gráfico da seroprevalência de anticorpos anti-MSP-119 de acordo com a idade.** O eixo vertical indica a proporção de indivíduos seropositivos em cada faixa etária; o eixo horizontal indica o ponto médio de idade de cada faixa etária. Os triângulos preenchidos representam os dados brutos; as linhas representam a equação ajustada com parâmetros  $\lambda = 0,026$  e  $\rho = 0,026$  e o intervalo de confiança de 95%.

Apesar de uma hipótese recentemente publicada sugerir que o sobrediagnóstico e o sobretratamento da malária podem ter um efeito profilático positivo no controlo da malária [6], os resultados actuais são preocupantes por diversos motivos. Em primeiro lugar, a nossa zona é de baixa endemicidade, sendo improvável um efeito profilático positivo [6]. Em segundo lugar, o diagnóstico e, por conseguinte, o tratamento da malária podem ser simplesmente uma estratégia clínica "conveniente" para evitar a pesquisa, mais complicada, de outras causas da doença apresentada [25]. O tratamento de todos os episódios febris como se fossem malária é susceptível de resultar no subdiagnóstico de outros problemas de saúde que causam febre, tais como a pneumonia infantil [2]. Em terceiro lugar, o sobretratamento envolveu a utilização de AL, que é dispendiosa. A AL e outras ACT são normalmente 10 vezes mais dispendiosas do que os medicamentos previamente utilizados, tais como a sulfadoxina-pirimetamina [26, 27] o que faz com que a fiabilidade do diagnóstico seja crucial para a eficácia da utilização em termos de custos [28]. Por outro lado, o componente de artemisina da ACT não tem o efeito profilático que se sugeriu ser benéfico no "tratamento presuntivo oportunista" [6]. A artemisina é eliminada da circulação numa questão de horas [29], deixando o medicamento associado, neste caso a lumefantrina, desprotegido. Isto conduz-nos ao quarto motivo de preocupação. Existem receios de uma susceptibilidade reduzida dos parasitas *P. falciparum* à ACT [29], e o aumento dos parasitas com susceptibilidade reduzida à ACT pode ser favorecido pela utilização irracional de medicamentos [30]. Relatórios publicados sobre a selecção alélica após a artemeter-lumefantrina [31] contém avisos adicionais contra a sobreutilização de ACT.

Para alcançar progressos, é importante compreender por que motivo ocorrem tantos sobrediagnósticos e sobretratamentos na área em estudo. Um estudo recente, realizado noutra local da Tanzânia, demonstrou que a pressão dos pacientes, tradicionalmente mencionada como um dos

principais factores contribuintes [32], pode não desempenhar um papel importante no sobretratamento [33]. Os pacientes preferem muitas vezes serem submetidos a um exame de lâmina e ser tratados de acordo com os resultados [33]. Nas clínicas de Mto wa Mbu, a leitura das lâminas foi claramente inadequada. Os técnicos de microscopia necessitam de receber formação adicional e, além disso, a existência de mais ferramentas de diagnóstico objectivo pode desempenhar um papel importante na melhoria do diagnóstico. Os clínicos envolvidos neste estudo sentiram-se pouco à vontade para afastar a hipótese da malária com base num RDT negativo (e um dos pacientes que participou no nosso estudo tinha, de facto, um falso RDT negativo). Será necessário algum tempo para que os mesmos considerem os RDT como uma ferramenta de diagnóstico útil [34]. É possível que a comunicação aos funcionários dos serviços de saúde e ao público de informações no sentido de que o controlo da malária foi bem-sucedido em certas zonas e de que a malária sofreu verdadeiramente uma redução possa melhorar a situação. Se os funcionários dos serviços de saúde e o público compreenderem que a febre pode não se dever à malária, a qualidade dos cuidados de saúde poderá melhorar e os "sobrediagnósticos de rotina" poderão passar a ser coisa do passado.

### Conclusão

A discrepância observada entre o nível de intensidade da transmissão aparente e real pode ocorrer em várias zonas da África subsariana, e obriga a que sejam envidados mais esforços para definir os níveis de transmissão à escala local. As políticas nacionais poderão ter de dar lugar a políticas locais mais sensíveis, que recorram a intervenções múltiplas comprovadas em zonas de transmissão elevada a moderada e que se centrem na realização de diagnósticos e tratamentos rigorosos em contextos de transmissão reduzida.

### Conflitos de interesses

Os autores declaram não ter conflitos de interesses.

### Contribuições dos autores

CM, AN, BM e SM foram responsáveis pela recolha dos dados e estiveram envolvidos na análise dos dados e na preparação do texto do artigo; SS e HM estiveram envolvidos na análise dos dados estatísticos e na preparação do texto do artigo; FM e RS estiveram envolvidos na concepção do estudo; CD, RG e TB foram responsáveis pela concepção do estudo, pela interpretação dos dados e pela preparação do texto do artigo.

### Agradecimentos

Agradecemos à comunidade de Mto wa Mbu e ao pessoal médico das infraestruturas de saúde pela sua cooperação. Os nossos agradecimentos a Alutu Masokoto, Aneth Mosha, Faraja King'ori, Liselotte Wolters and Abdalla Jambia pelo seu apoio no trabalho de campo e no laboratório. O estudo foi apoiado pela NWOWOTRO (W07.05.203.00 através da iniciativa APRIORI); S.A. Shekalaghe foi apoiado pela NWO-WOTRO (WIZ93-465) através da iniciativa PRIOR; C.J. Drakeley foi apoiado por uma bolsa do Wellcome Trust (078925). Este estudo foi realizado pela iniciativa PRIOR e pelo Programa Conjunto para a Malária, uma colaboração entre o Instituto Nacional de Investigação Médica da Tanzânia, pelo Kilimanjaro Christian Medical Centre, pela London School of Hygiene & Tropical Medicine e pela Universidade de Copenhaga.

### Referências

1. Biritwum RB, Welbeck J, Barnish G: **Incidence and management of malaria in two communities of different socio-economic level, in Accra, Ghana.** *Ann Trop Med Parasitol* 2000, **94**:771-778.

Malaria Journal 2008, 7:232

<http://www.malariajournal.com/content/7/1/232>

2. Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I: **Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable.** *Lancet* 2004, **364**:1896–1898.
3. Mundy C, Ngwira M, Kadeweile G, Bates I, Squire SB, Gilks CF: **Evaluation of microscope condition in Malawi.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, **94**:583–584.
4. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B: **Use of clinical algorithms for diagnosing malaria.** *Trop Med Int Health* 2002, **7**:45–52.
5. Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T: **Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia?** *Am J Trop Med Hyg* 1999, **60**:1024–1030.
6. Gosling R, Drakeley CJ, Mwita A, Chandramohan D: **Presumptive treatment of fever cases as malaria: help or hindrance for malaria control?** *Malar J* 2008, **7**:132.
7. Ndyomugenyi R, Magnussen P, Clarke S: **Diagnosis and treatment of malaria in peripheral health facilities in Uganda: findings from an area of low transmission in south-western Uganda.** *Malar J* 2007, **6**:39.
8. Njama-Meya D, Clark TD, Nzarubara B, Staedke S, Kanya MR, Dorsey G: **Treatment of malaria restricted to laboratory-confirmed cases: a prospective cohort study in Ugandan children.** *Malar J* 2007, **6**:7.
9. Reyburn H, Ruanda J, Mwerinde O, Drakeley C: **The contribution of microscopy to targeting antimalarial treatment in a low transmission area of Tanzania.** *Malar J* 2006, **5**:4.
10. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, Allen E, Dlamini SS, Tsoka J, Breidenkamp B, Mthembu DJ, White NJ, Sharp BL: **Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa.** *PLoS Med* 2005, **2**:e330.
11. Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Martensson A, Abbas AK, Khatib R, Al Mafazy AW, Ramsan M, Rotllant G, Gerstenmaier JF, Molteni F, Abdulla S, Montgomery SM, Kaneko A, Bjorkman A: **Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar.** *PLoS Med* 2007, **4**:e309.
12. Mbogo CM, Mwangangi JM, Nzovu J, Gu W, Yan G, Gunter JT, Swalm C, Keating J, Regens JL, Shillu JI, Githure JI, Beier JC: **Spatial and temporal heterogeneity of Anopheles mosquitoes and Plasmodium falciparum transmission along the Kenyan coast.** *Am J Trop Med Hyg* 2003, **68**:734–742.
13. Onori E, Payne D, Grab D, Grab B, Horst HI, Almeida FJ, Joia H: **Incipient resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine among a semi-immune population of the United Republic of Tanzania. 1. Results of in vivo and in vitro studies and of an ophthalmological survey.** *Bull World Health Organ* 1982, **60**:77–87.
14. Oesterholt MJ, Bousema JT, Mwerinde OK, Harris C, Lushino P, Masokoto A, Mwerinde H, Masha FW, Drakeley CJ: **Spatial and temporal variation in malaria transmission in a low endemicity area in northern Tanzania.** *Malar J* 2006, **5**:98.
15. Mboera LE, Kihonda J, Braks MA, Knols BG: **Influence of centers for disease control light trap position, relative to a human-baited bed net, on catches of Anopheles gambiae and Culex quinquefasciatus in Tanzania.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, **59**:595–596.
16. Mboera LE: **Sampling techniques for adult Afrotropical malaria vectors and their reliability in the estimation of entomological inoculation rate.** *Tanzan Health Res Bull* 2005, **7**:117–124.
17. Wirtz RA, Burkot TR, Graves PM, Andre RG: **Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays for Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax sporozoites in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from Papua New Guinea.** *J Med Entomol* 1987, **24**:433–437.
18. Drakeley C, Schellenberg D, Kihonda J, Sousa CA, Arez AP, Lopes D, Lines J, Mshinda H, Lengeler C, Armstrong-Schellenberg J, Tanner M, Alonso P: **An estimation of the entomological inoculation rate for Ifakara: a semi-urban area in a region of intense malaria transmission in Tanzania.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:767–774.
19. Corran PH, Cook J, Lynch C, Leendertse H, Manjurano A, Griffin J, Cox J, Abeku T, Bousema T, Ghani AC, Drakeley C, Riley E: **Dried blood spots as a source of anti-malarial antibodies for epidemiological studies.** *Malar J* 2008, **7**:195.
20. Drakeley CJ, Corran PH, Coleman PG, Tongren JE, McDonald SL, Carneiro I, Malima R, Lusungu J, Manjurano A, Nkya WM, Lemnge MM, Cox J, Reyburn H, Riley EM: **Estimating medium- and long-term trends in malaria transmission by using serological markers of malaria exposure.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102**:5108–5113.
21. Franks S, Baton L, Tetteh K, Tongren E, Dewin D, Akanmori BD, Koram KA, Ranford-Cartwright L, Riley EM: **Genetic diversity and antigenic polymorphism in Plasmodium falciparum: extensive serological cross-reactivity between allelic variants of merozoite surface protein 2.** *Infect Immun* 2003, **71**:3485–3495.
22. Corran P, Coleman P, Riley E, Drakeley C: **Serology: a robust indicator of malaria transmission intensity?** *Trends Parasitol* 2007, **23**:575–582.
23. Lemnge M, Alifrangis M, Kafuye MY, Segeja MD, Gesase S, Minja D, Massaga JJ, Ronn AM, Bygbjerg IC: **High reinfection rate and treatment failures in children treated with amodiaquine for falciparum malaria in Muheza villages, Northeastern Tanzania.** *Am J Trop Med Hyg* 2006, **75**:188–193.
24. Schellenberg JR, Abdulla S, Nathan R, Mukasa O, Marchant TJ, Kikumbih N, Mushi AK, Mponda H, Minja H, Mshinda H, Tanner M, Lengeler C: **Effect of large-scale social marketing of insecticide-treated nets on child survival in rural Tanzania.** *Lancet* 2001, **357**:1241–1247.
25. Zurovac D, Midia B, Ochola SA, English M, Snow RW: **Microscopy and outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:432–440.
26. Wiseman V, Kim M, Mutabingwa TK, Whitty CJ: **Cost-effectiveness study of three antimalarial drug combinations in Tanzania.** *PLoS Med* 2006, **3**:e373.
27. Barnish G, Bates I, Iboru J: **Newer drug combinations for malaria.** *BMJ* 2004, **328**:1511–1512.
28. Lubell Y, Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Chonya K, Whitty CJM, Mills A: **The cost-effectiveness of parasitologic diagnosis for malaria-suspected patients in an era of combination therapy.** *Am J Trop Med Hyg* 2007, **77**:128–132.
29. White NJ: **Qinghaosu (artemisinin): the price of success.** *Science* 2008, **320**:330–334.
30. Jambou R, Legrand E, Niang M, Khim N, Lim P, Volney B, Ekala MT, Bouchier C, Esterre P, Fandeur T, Mercereau-Puijalon O: **Resistance of Plasmodium falciparum field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6.** *Lancet* 2005, **366**:1960–1963.
31. Humphreys GS, Merinopoulos I, Ahmed J, Whitty CJ, Mutabingwa TK, Sutherland CJ, Hallett RL: **Amodiaquine and artemether-lumefantrine select distinct alleles of the Plasmodium falciparum mdr1 gene in Tanzanian children treated for uncomplicated malaria.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**:991–997.
32. Muller C: **The overmedicated society: forces in the marketplace for medical care.** *Science* 1972, **176**:488–492.
33. Chandler CI, Jones C, Boniface G, Juma K, Reyburn H, Whitty CJ: **Guidelines and mindlines: why do clinical staff over-diagnose malaria in Tanzania? A qualitative study.** *Malar J* 2008, **07**:53.
34. Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Mwerinde O, Olomi R, Drakeley C, Whitty CJ: **Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial.** *BMJ* 2007, **334**:403.

Publique na BioMed Central e todos os cientistas poderão ler gratuitamente a sua obra

"A BioMed Central irá ser o desenvolvimento mais significativo para a divulgação dos resultados da investigação biomédica dos nossos tempos."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Os seus artigos de investigação serão:

- disponibilizados gratuitamente a toda a comunidade biomédica
- revistos por colegas e publicados imediatamente após a aceitação
- citados na PubMed e arquivados na PubMed Central
- seus – os direitos de autor continuam a pertencer-lhe

Submeta o seu texto aqui:

BioMedCentral

[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp)

Investigação

Open access

**O declínio dos internamentos pediátricos por malária na costa do Quênia**Emelda A Okiro\*<sup>1</sup>, Simon I Hay<sup>1,2</sup>, Priscilla W Gikandi<sup>1</sup>, Shahnaaz K Sharif<sup>3</sup>, Abdisalan M Noor<sup>1</sup>, Norbert Peshu<sup>4</sup>, Kevin Marsh<sup>4,5</sup> e Robert W Snow<sup>1,5</sup>

Endereço: <sup>1</sup>Malaria Public Health & Epidemiology Group, Centre for Geographic Medicine Research – Coast, Kenya Medical Research Institute/ Wellcome Trust Research Programme, P.O. Box 43640, 00100 GPO, Nairobi, Quênia, <sup>2</sup>Spatial Ecology and Epidemiology Group, Department of Zoology, University of Oxford, Tinbergen Building, South Parks Road, Oxford, OX1 3PS, Reino Unido, <sup>3</sup>Ministry of Health, Afya House, Cathedral Road, P.O. Box 30016, 00100 GPO, Nairobi, Quênia, <sup>4</sup>Centre for Geographic Medicine – Coast, Kenya Medical Research Institute, P.O. Box 230, Kilifi, Quênia <sup>5</sup>Centre for Tropical Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, OX3 9DU, Reino Unido

Correio electrónico: Emelda A Okiro\* - eokiro@nairobi.kemri-wellcome.org; Simon I Hay - shay@nairobi.kemri-wellcome.org; Priscilla W Gikandi - pgikandi@nairobi.kemri-wellcome.org; Shahnaaz K Sharif - sksharif@africaonline.co.ke; Abdisalan M Noor - anoor@nairobi.kemri-wellcome.org; Norbert Peshu - npeshu@kilifi.kemri-wellcome.org; Kevin Marsh - kmarsh@kilifi.kemri-wellcome.org; Robert W Snow - rsnow@nairobi.kemri-wellcome.org

\* Autor correspondente

Publicado: 15 de Novembro de 2007

Recebido: 27 de Julho de 2007

*Malaria Journal* 2007, **6**:151 doi:10.1186/1475-2875-6-151 Aceite: 15 de Novembro de 2007

Este artigo está disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/6/1/151>

© 2007 Okiro *et al*; entidade licenciada: BioMed Central Ltd.

Este é um artigo Open Access distribuído nos termos da Licença de Atribuição da Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), a qual permite a livre utilização, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

**Resumo**

**Contexto:** São escassas as informações sobre o impacto na saúde da cobertura alargada do controlo da malária e das estratégias de prevenção em África.

**Métodos:** Durante 8,25 anos foram reunidos dados sobre o internamento pediátrico em três hospitais distritais; Kilifi, Msambweni e Malindi, situados ao longo da costa queniana. Procedeu-se à análise das tendências nos internamentos mensais por malária ocorridos entre Janeiro de 1999 e Março de 2007 recorrendo a diversos modelos de séries temporais com ajustamentos para ter em conta as taxas mensais de internamento não associado à malária e a sazonalidade e tendências de pluviosidade.

**Resultados:** Desde Janeiro de 1999 tem-se assistido a um declínio significativo dos internamentos pediátricos por malária em todos os hospitais. Esta tendência foi observada num contexto de aumento ou constância nos internamentos não associados à malária e não foi afectada pela pluviosidade a longo prazo durante o período de vigilância. Em Março de 2007, o declínio proporcional estimado nos casos de malária foi de 63% em Kilifi, 53% em Kwale e 28% em Malindi. Os modelos de séries temporais sugerem fortemente que o declínio observado nos internamentos por malária foi o resultado de esforços de controlo específicos para a malária que foram desenvolvidos nas áreas abrangidas pelo hospital.

**Conclusão:** Este estudo fornece provas da alteração do peso da doença na costa queniana, sendo a explicação mais parcimoniosa para este facto a expansão das intervenções como a utilização de redes tratadas com insecticida e a disponibilidade de medicamentos para a malária. Apesar de não ser possível determinar que tal se deve especificamente à cobertura das intervenções, não restam dúvidas de que esta zona do Quênia está ser palco de uma transição epidemiológica no que se refere à malária.

**Contexto**

Desde o início da iniciativa Fazer Recuar a Malária (FRM) em 1996 [1], a comunidade internacional de doadores contribuiu com milhares de milhões de dólares para a redução do peso da malária em África [2], que se estima ser a causa directa de mais de um milhão de mortes anuais devido ao *Plasmodium falciparum* [3]. Contudo, estranhamente, existe pouca documentação sobre as alterações no peso da doença associadas ao aumento do acesso às intervenções financiadas com dinheiro da nova agência de doadores internacionais, e à respectiva utilização.

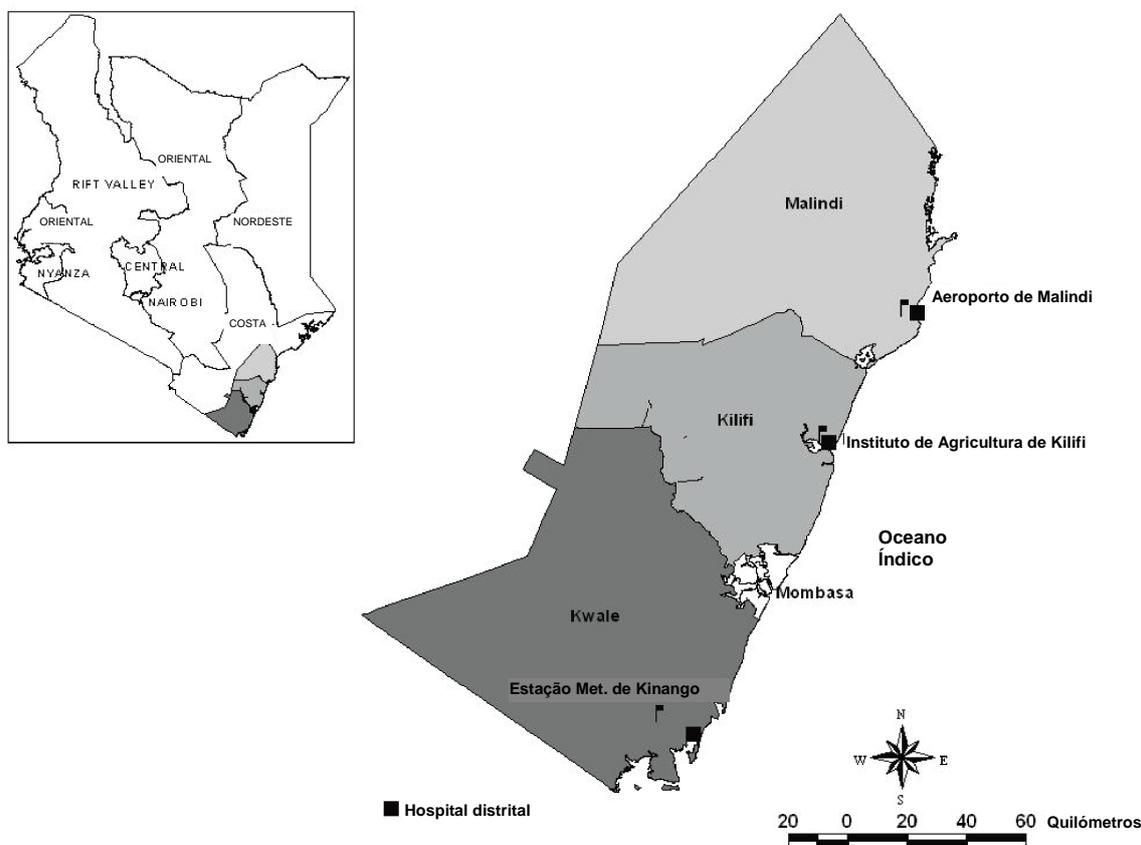
No Quênia, a expansão da cobertura de RTI e de terapias eficazes com ACT (arteméter-lumefantrina) é muito recente. Entre 2004 e 2005, a cobertura de RTI entre crianças com menos de cinco anos de idade subiu de 7% para 24%, tendo aumentado para uma cobertura de 67% [4] no final de 2006. Apesar dos atrasos na implementação da política sobre medicamentos

que apoia a utilização de AL [5], mais de 85% das clínicas rurais dispunham de AL em *stock* entre Agosto e Dezembro de 2006 [6]. Foram reunidas séries temporais de internamento pediátrico junto de três hospitais quenianos para explorar o impacto das alterações paralelas na cobertura das intervenções e no peso da malária.

**Métodos**

**Dados sobre o internamento pediátrico**

Foram intencionalmente seleccionados três hospitais distritais ao longo de uma faixa de 170 km da costa queniana, em Malindi, Kilifi e Msambweni (situada no distrito de Kwale). Os hospitais situam-se em três distritos diferentes da Província da Costa, e todos eles servem populações que partilham características climáticas, ecológicas e económicas semelhantes (Figura 1).



**Figura 1**  
Mapa ilustrativo dos três distritos objecto de estudo e da localização da estação metrológica em relação a cada hospital. O pormenor representa um mapa do Quênia, indicando a localização dos três distritos.

Foram identificados os registos dos pacientes internados nas alas pediátricas dos hospitais de Malindi e Msambweni com referência a todos os meses de Janeiro de 1999 a Março de 2007. Os registos foram ordenados em série para confirmar se representavam uma série contínua e ininterrupta. Cada internamento constante dos registos foi inscrito numa folha de registo indicando o mês do internamento, se havia sido definido um diagnóstico preliminar da malária para a criança, se o diagnóstico de internamento não dizia respeito à malária e se a criança havia sobrevivido ao internamento. Em separado, foram analisadas as certidões de óbito dos hospitais referentes ao mesmo período para identificar os óbitos pediátricos que possam não ter sido registados nos livros da ala do internamento. Assumiu-se que todos os internamentos pediátricos envolviam crianças com idades desde o nascimento até aos 15 anos. Os registos individuais não foram conciliados com as anotações relativas aos pacientes, pelo que assumimos que o diagnóstico do internamento correspondia ao diagnóstico de gestão clínica, sendo aqui utilizado como o diagnóstico da análise. A fiabilidade dos diagnósticos confirmados por exame de lâmina de sangue aquando do internamento não foi validada com base nos registos hospitalares ou laboratoriais, já que estes procedimentos são executados de forma diversa na maioria dos hospitais distritais quenianos [7] e que os resultados são raramente utilizados para refinar um diagnóstico [8–10].

Desde 1989, o hospital distrital de Kilifi mantém em vigor na ala pediátrica um sistema sofisticado de vigilância, que constitui a base de uma série de estudos clínicos sobre a patogénese da malária, da pneumonia, da má nutrição e das doenças pré-natais [11–14]. Os serviços clínicos e laboratoriais estão disponíveis 24 horas por dia durante todo o ano. No momento de cada internamento são recolhidos dados demográficos e históricos clínicos, sendo igualmente extraída, por picada do dedo, uma amostra de sangue para fins de parasitologia da malária e hematologia básica. Após a realização de um exame clínico no momento do internamento são realizadas outras investigações clínicas e laboratoriais, conforme indicado. Os resultados clínicos e laboratoriais, os progressos clínicos e a resposta à terapia foram analisados após a alta hospitalar para extrair um diagnóstico primário, registados num formulário de internamento normalizado e, posteriormente, introduzidos numa base de dados centralizada. Os dados para o presente estudo foram reagrupados com referência ao período de Janeiro de 1999 a Março de 2007 e resumidos por mês como um diagnóstico de alta hospitalar de malária ou não-malária em relação a todos os internamentos de crianças com idades compreendidas entre o nascimento e os 15 anos de idade.

#### **Dados acessórios**

Os padrões sazonais da hospitalização por malária estão relacionados com a pluviosidade mensal ao longo da costa queniana [15] e estão particularmente associados à dinâmica das populações da espécie de vector dominante [16]. Foram obtidos dados sobre a pluviosidade mensal em mm junto de serviços meteorológicos situados a 3 km (Malindi), 2 km (Kilifi) e 25 km (Msambweni) dos respectivos hospitais de distrito, correspondendo totalmente ao período de duração da vigilância nas alas pediátricas (Figura 1). A costa queniana é uma zona onde a esporogonia na população de vectores e, por conseguinte, a transmissão da malária, não estão limitadas pela temperatura ambiente,

pelo que a análise não inclui dados sobre a temperatura.

É provável que o crescimento natural da população durante os 8,25 anos da observação tenha afectado o tamanho da população com acesso a estes três hospitais. Não foi possível obter, relativamente aos hospitais, taxas de internamento precisas ajustadas para ter em conta o valor mensal do denominador, já que a população abrangida por estes serviços não pode ser definida rigorosamente ao longo do tempo [17]. Contudo, foram igualmente recolhidos dados sobre os internamentos não associados à malária, para ajudar a introduzir ajustamentos para ter em conta a população e outros aspectos que afectem a utilização dos hospitais.

#### **Análise dos dados**

A análise foi realizada utilizando o software STATA versão 9.2 (Statacorp 2003, College Station, EUA). Foram obtidos dados sobre o internamento hospitalar durante os 99 meses de vigilância, entre Janeiro de 1999 e Março de 2007. Os totais dos casos de internamento por malária foram reunidos cronologicamente por mês de internamento e os internamentos não associados à malária foram igualmente avaliados para fins comparativos. Estes dados foram examinados através de análises de séries temporais que utilizaram os casos de internamento por malária como o resultado principal.

Foram utilizadas técnicas de suavização (médias móveis) para filtrar as flutuações anuais de curto prazo e, assim, realçar as tendências de prazo mais longo presentes em cada uma das séries de dados. Os dados das séries temporais referentes aos internamentos associados à malária, internamentos não associados à malária e pluviosidade provenientes de Kilifi, Kale e Malindi foram sujeitos a uma média móvel de 13 pontos para auxiliar a interpretação visual das tendências. Os desvios na pluviosidade mensal foram igualmente examinados através da comparação dos valores mensais destes parâmetros obtidos durante o período do estudo com valores sinópticos médios calculados a partir dos 8,25 anos de vigilância. A disparidade entre os valores de longo prazo e os valores correntes foi referida como uma anomalia e teve valores positivos ou negativos.

Para testar as tendências foi utilizado um modelo de regressão exprimindo os casos de malária como uma combinação linear de casos não associados à malária e pluviosidade. Os casos não associados à malária e a pluviosidade permitem apresentar estatísticas de tendência que "têm em conta" outras potenciais influências longitudinais sobre as admissões a internamento por malária. Foi incluída no modelo de regressão uma variável contínua indicando o tempo, em meses, desde o início do período de observação. O coeficiente de tempo do modelo estima a tendência da série (i.e., a alteração de mês para mês no número de casos de internamento). Um valor-P de  $< 0,05$  foi considerado significativo. Foram observadas fortes flutuações sazonais nos internamentos por malária, tendo sido registada uma proporção maior de internamentos na estação das chuvas do que na estação seca. Para controlar o efeito de confundimento da sazonalidade na tendência, foram incluídos efeitos sazonais no modelo de regressão através da utilização de variáveis indicatrizes (variáveis fictícias). As 11 variáveis fictícias são tratadas como séries temporais, com o valor de um quando ocorrem observações num determinado mês e de zero quando não ocorrem.

O mês final foi utilizado como a base para a comparação. Por conseguinte, são geradas 11 potenciais ordenadas na origem, dependendo do mês de base escolhido para fins de comparação; optámos por traçar e discutir a ordenada na origem e a tendência com a maior correlação com a média móvel de 13 pontos. Estas análises foram realizadas em separado para cada distrito.

Um pressuposto-chave que é aplicado quando se utiliza a regressão dos mínimos quadrados é o de que os resíduos são independentes [18] e isto é muitas vezes violado pelos dados longitudinais [19]. Na presença de autocorrelação os erros-padrão das estimativas de parâmetros são subestimados, resultando numa sobrestimação da significância estatística. Assim, utilizou-se a estatística de Durbin-Watson para verificar a existência de autocorrelação serial [20]. Foi identificada correlação serial em todas as séries de dados sobre o internamento por malária (resultados não apresentados), indicando a necessidade de introduzir correcções. A análise da autocorrelação e da função de autocorrelação parcial de amostra de dados não sazonalizados [19, 21] demonstrou que uma correcção desta correlação serial com um desfazamento de dois meses era ótima. Por conseguinte, foram utilizados erros-padrão de Newey-West [21, 22] com um desfazamento de dois meses para corrigir a autocorrelação e a potencial heterocedasticidade.

**Resultados**

**Descrições dos dados**

Procedeu-se à obtenção de dados longitudinais provenientes de todos os hospitais com referência ao período entre Janeiro de 1999 e Março de 2007. Durante os 8,25 anos de vigilância, registou-se um total de 76.101 internamentos pediátricos: 41.715 internamentos em Kilifi, 13.492 em Kwale e 20.894 internamentos em Malindi. Um total de 34% do total de internamentos baseou-se no diagnóstico de

malária; 32% (13.919) em Kilifi, 40% (5.361) em Kwale e 36% (7.498) em Malindi.

O número anual de internamentos por malária diminuiu com o tempo (Tabela 1) nos três locais. Em 1999, a proporção de internamentos devidos a malária foi de 46% em Kilifi, 51% em Kwale e 45% em Malindi. Em 2006, sete anos após o início da vigilância, esta proporção havia diminuído para 13% em Kilifi, 26% em Kwale e 24% em Malindi. A diminuição proporcional foi maior em Kilifi (-72%) e menor em Malindi (-38%). Em contrapartida, no mesmo período registou-se um aumento da proporção de admissões a internamento com diagnóstico não associado à malária (Tabela 1). O maior aumento proporcional em casos não associados à malária foi observado em Malindi (64%), enquanto o menor aumento foi registado em Kwale (15%). O aumento proporcional de internamentos não associados à malária em Kilifi foi de 52%.

**Análise por regressão linear com ajustamento sazonal dos internamentos**

Nos três locais do estudo registou-se uma tendência significativa de descida nos internamentos por malária (Tabela 1). Com o ajustamento para ter em conta os aumentos nos internamentos não associados à malária, a tendência de descida nos internamentos por malária em Kilifi e Malindi ficou mais pronunciada (Tabela 2; P < 0,001). Em Março de 2007, o declínio proporcional estimado nos casos de malária foi de 63% em Kilifi, 53% em Kwale e 28% em Malindi. Os valores das ordenadas de origem e dos coeficientes das tendências são indicados com maior detalhe na Tabela 1 e ilustrados na Figura 2 – painel esquerdo. A inclusão da pluviosidade como uma covariável adicional produziu pouco efeito sobre a ordenada de origem e o declive das tendências observadas, pelo que as tendências eram indistinguíveis na Figura 2 (resultados não apresentados).

Tabela 1: Tendências nos internamentos pediátricos durante o período de Janeiro de 1999 a Março de 2007 em três locais na costa queniana.

	1999	2006	Alteração (%)	Ordenada de origem (intervalo de confiança de 95%)	Tendência (intervalo de confiança de 95%)
<b>Internamentos por malária</b>					
Total em todos os locais	4611	1796	-61		
Kilifi	2395	660	-72	259,57 (155,64, 363,49)	-1,67† (-2,29, -1,05)
Kwale	1053	418	-60	80,12 (58,88, 101,35)	-0,43† (-0,65, -0,21)
Malindi	1163	718	-38	119,15 (84,00, 154,31)	-0,33† (-0,59, -0,08)
<b>Internamentos não associados à malária</b>					
Total em todos os locais	5215	7724	48		
Kilifi	2791	4243	52	236,72 (194,95, 278,50)	1,37† (0,92, 1,81)
Kwale	1022	1175	15	73,47 (50,16, 96,78)	-0,01‡ (-0,31, 0,29)
Malindi	1402	2306	64	79,45 (57,55, 101,35)	0,91† (0,60, 1,23)
<b>Pluviosidade</b>					
Kilifi	1197,7	2099,7	75	81,98 (38,27, 125,58)	0,10‡ (-0,65, 0,85)
Kwale	1591,1	1910,2	20	48,96 (4,55, 93,37)	-0,04‡ (-0,89, 0,80)
Malindi	1020,7	1505,2	47	84,32 (52,82, 115,83)	0,02‡ (-0,40, 0,44)

†p < 0,001. ‡ Não significativo (p > 0,05).

**Tabela 2: Tendência das admissões mensais a internamento por malária durante o período de Janeiro de 1999 a Março de 2007 em três locais da costa queniana.**

Parâmetros	coeficiente	NW SE*	estat.-t	Valor-p	Intervalo de confiança de 95%	
<b>Kilifi</b>						
Ordenada de origem	145,887	71,50	2,04	0,044	3,69	288,08
Tendência	-2,320	0,40	-5,80	0,000	-3,12	-1,52
Casos não-mal.	0,478	0,19	2,47	0,016	0,09	0,86
Pluviosidade	0,094	0,05	1,92	0,058	0,00	0,19
<b>Kwale</b>						
Ordenada de origem	52,933	12,62	4,20	0,000	27,84	78,02
Tendência	-0,425	0,10	-4,19	0,000	-0,63	-0,22
Casos não-mal.	0,377	0,08	4,64	0,000	0,22	0,54
Pluviosidade	-0,018	0,02	-0,78	0,435	-0,06	0,03
<b>Malindi</b>						
Ordenada de origem	95,395	19,54	4,88	0,000	56,53	134,26
Tendência	-0,574	0,15	-3,78	0,000	-0,88	-0,27
Casos não-mal.	0,262	0,14	1,84	0,069	-0,02	0,55
Pluviosidade	0,007	0,07	0,11	0,910	-0,12	0,14

\*NWSE: erros-padrão de Newey-West.

Durante o período do estudo foram observadas tendências significativas ( $P < 0,001$ ) de aumento dos casos de internamento não associados à malária nos hospitais de Kilifi e Malindi (Tabela 1). Não foi registada uma diferença estatisticamente significativa em Kwale. Até Março de 2007, estimou-se que os casos de internamento não associados à malária em Kilifi e Malindi aumentaram em 56% e em mais de 100%, respectivamente (Figura 2 – painel direito), tendo-se mantido relativamente inalterados em Kwale. Mais uma vez, a inclusão da pluviosidade como uma covariável adicional produziu pouco efeito sobre a ordenada de origem e o declive das tendências observadas (resultados não apresentados).

**Análise por regressão linear com ajustamento sazonal da pluviosidade e anomalias**

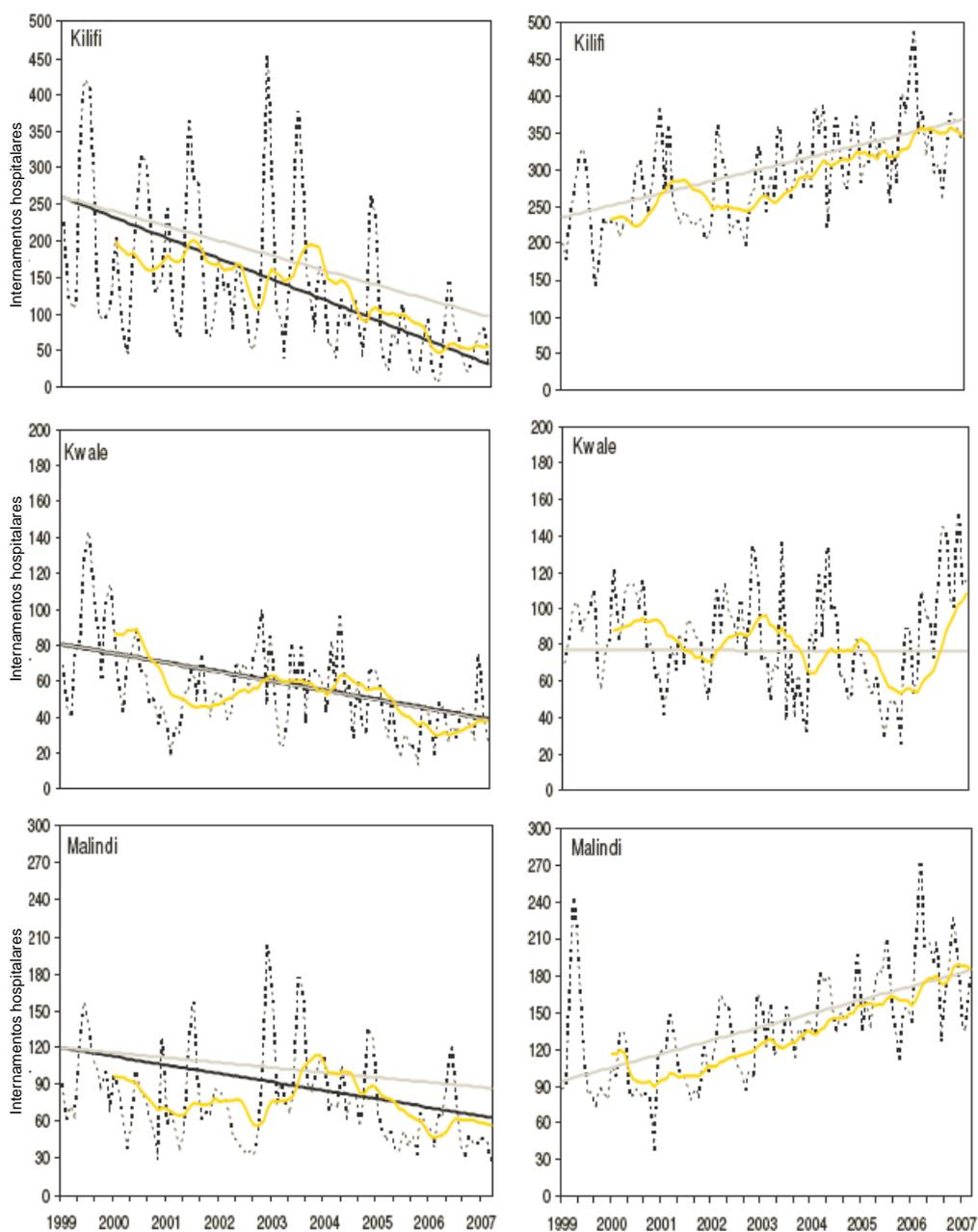
A tendência nos padrões de pluviosidade manteve-se relativamente estável durante os 8,25 anos de vigilância. Não foram observadas alterações consistentes nos padrões de pluviosidade durante o período, não tendo sido identificadas tendências sinópticas significativas em qualquer um dos locais do estudo (Tabela 1, Figura 3 – painel esquerdo). As análises de anomalias demonstram que durante o período de 2004–2005, a pluviosidade mensal nos três locais do estudo foi, em média, inferior às médias de longo prazo que foram calculadas (Figura 3 – painel direito). Por conseguinte, à excepção deste período, não se registaram anos particularmente mais secos do que outros. A isto seguiu-se um aumento considerável na pluviosidade em 2006, em todos os locais do estudo.

**Discussão**

Entre Janeiro de 1999 e Março de 2007 (8,25 anos) os internamentos devidos à malária diminuíram sistematicamente em três locais ao longo da costa queniana. Estas reduções foram examinadas em relação a possíveis alterações na utilização geral dos hospitais provocadas pelo aumento natural da população pediátrica e durante (e entre) as variações anuais na

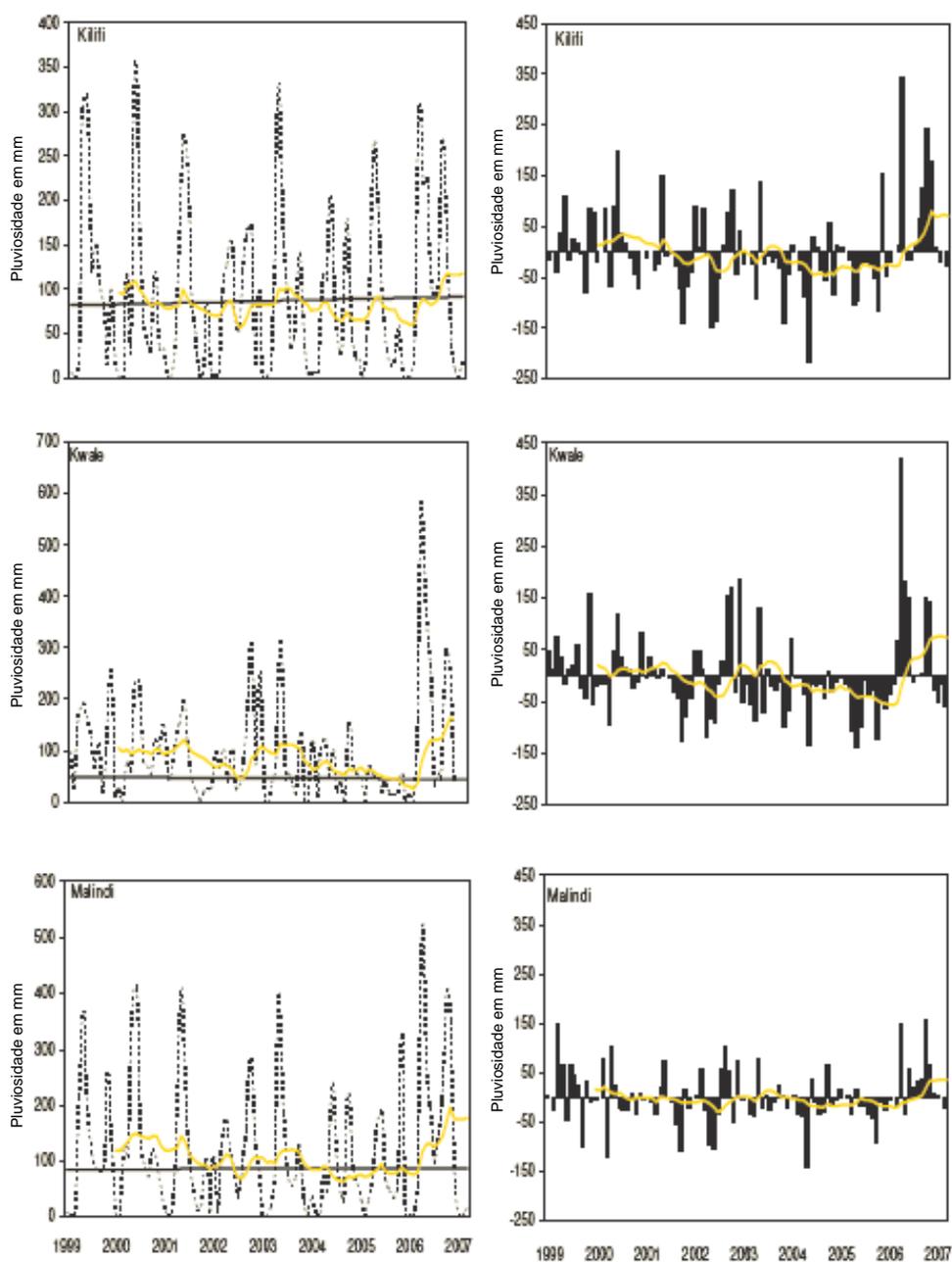
pluviosidade. O facto de a diminuição significativa dos internamentos por malária ter ocorrido em simultâneo com um aumento significativo nos internamentos não associados à malária em Kilifi e Malindi (em Kwale os valores não sofreram alterações) durante o período de vigilância (Figura 1, painel direito) sugere que a diminuição dos internamentos devidos a malária foi específica da malária. Pode alegar-se que o aumento nos casos não associados à malária pode ser atribuído à alteração dos padrões de diagnóstico durante o período de vigilância, com menos erros de classificação ou com o aumento da aceitação, por parte dos médicos, da veracidade dos resultados dos exames. Esta possibilidade não pode ser afastada em Malindi ou Kwale, mas em Kilifi foram aplicadas práticas de diagnóstico normalizadas a todos os internamentos pediátricos durante todo o período de vigilância, pelo que as alterações nos padrões de diagnóstico parecem ser uma explicação pouco provável para as tendências observadas.

Na costa queniana, a incidência mensal da malária está associada a padrões sazonais de pluviosidade. O acrescentamento da pluviosidade como covariável ao modelo não produziu qualquer efeito sobre o declive ou a ordenada de origem das linhas de tendência com correcção sazonal, uma vez que os padrões de pluviosidade permaneceram relativamente constantes durante o período de observação, não tendo sido observados quaisquer tendências de aumento ou descida em qualquer um dos locais do estudo. A atribuição da redução a longo prazo dos casos de malária a uma alteração constante na pluviosidade é implausível, já que não existem provas da diminuição substancial da pluviosidade, à excepção da anomalia registada em 2004/2005, em que a pluviosidade foi, em média, inferior ao previsto (Figura 3, painel direito). Contudo, a esta situação seguiu-se um aumento substancial considerável na pluviosidade registada em 2006. Apesar deste facto, não ocorreu qualquer aumento associado nos internamentos por malária observados em 2006 ou em inícios de 2007.



**Figura 2**

Internamentos por mês com referência ao período de Janeiro de 1999 a Março de 2007 em três locais da costa queniana. A linha superior diz respeito a Kilifi, a linha do meio a Kwale e a linha inferior a Malindi. Os gráficos ilustram os internamentos por malária (coluna esquerda) e os internamentos não associados à malária (coluna direita) sob a forma de linhas tracejadas. A linha amarela sólida é uma média móvel de 13 pontos que é aplicada para filtrar as variações sazonais e realçar os movimentos dos dados a longo prazo. As duas linhas de tons sólidos ilustram a alteração no número de internamentos, ajustada para ter em conta a sazonalidade (cinzento claro) e a sazonalidade, a pluviosidade e os internamentos não associados à malária. A ordenada de origem foi escolhida (a partir do potencial 11) com base na correlação máxima com a média móvel de 13 pontos.

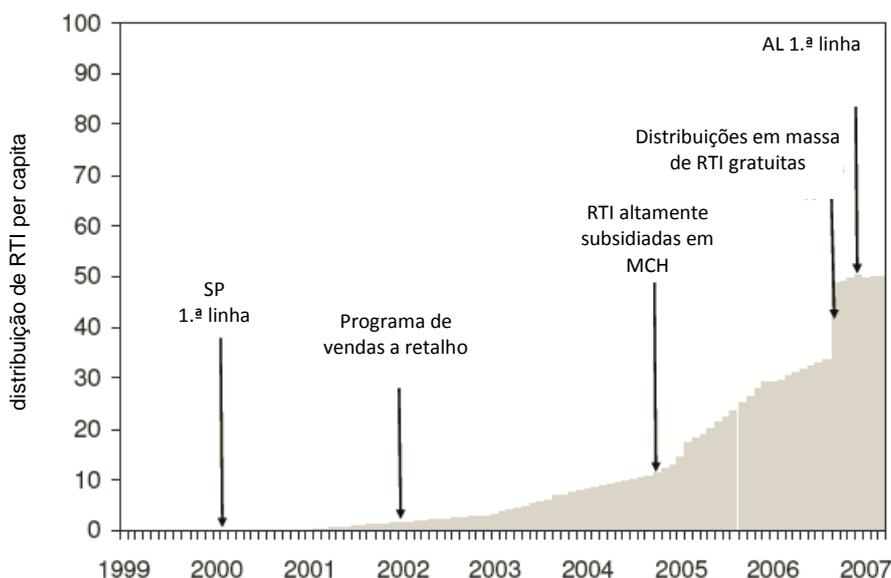


**Figura 3** Pluviosidade por mês com referência ao período de Janeiro de 1999 a Março de 2007 em três locais da costa queniana. A linha superior diz respeito a Kilifi, a linha do meio a Kwale e a linha inferior a Malindi. Os gráficos na coluna esquerda ilustram a pluviosidade mensal em mm sob a forma de linhas tracejadas. A linha amarela sólida é uma média móvel de 13 pontos que é aplicada para filtrar as variações sazonais e realçar os movimentos dos dados a longo prazo. As tendências corrigidas para ter em conta a sazonalidade são indicadas a preto. Os valores de pluviosidade expressos como anomalias em relação à média mensal do período de 1999–2007 para cada local são ilustrados na coluna do meio. A média móvel de 13 pontos também é ilustrada. A ordenada de origem foi escolhida (a partir do potencial 11) com base na correlação máxima com a média móvel de 13 pontos.

A utilização das três séries de internamentos hospitalares aumenta a validade externa em relação a uma única observação realizada num hospital. Consideramos que os dados de Kilifi constituem o padrão do diagnóstico, devido à utilização da microscopia e de um diagnóstico de alta hospitalar sustentado pela análise de anotações clínicas. Utilizando estes dados como ponto de referência, a validade externa deste resultado é assegurada pelos dados de Msambweni (Kwale) e Malindi. Por conseguinte, a existência de um padrão de declínio constante nos internamentos por malária em todos os locais do estudo é reconfortante e vem reforçar ainda mais a solidez dos resultados. Em 2006, os internamentos anuais por malária sofreram, em todos os locais do estudo, uma redução média de 57% quando comparados com os valores de 1999.

Existem vários factores possíveis que podem explicar estas observações, sendo considerados como argumentos de plausibilidade, conforme é proposto por Habicht [23] e Victora [24], e não como factores correlativos mensuráveis. A alteração programática mais assinalável durante os 8,25 anos de vigilância consistiu no aumento da utilização de RTI [4]. Preparámos uma estimativa, ajustada para a população, dos padrões de distribuição

de RTI *per capita* entre 1999 e 2007 nos três distritos combinados (Figura 4). No início do período de observação a distribuição de RTI em todos os locais do estudo era insignificante. Durante o período de 2001–2004, registou-se um aumento constante na distribuição de RTI cumulativa *per capita* (Figura 4). Um ano após o início de um programa no sector do retalho (inícios de 2003), a distribuição cumulativa de RTI era, segundo as estimativas, de 3% *per capita* nos três distritos. Em Dezembro de 2004, três meses após o começo de um programa de vendas em clínicas de saúde materno-infantil (MCH), a distribuição cumulativa de RTI era superior a 13 redes por cada 100 pessoas. O maior aumento ocorreu durante a campanha de distribuição realizada em Setembro de 2006, de um valor estimado de 0,34 redes *per capita* em Agosto de 2006 para 0,49 redes *per capita* em Setembro de 2006. O alargamento da vigilância de 2006 a Março de 2007 corresponde a um período caracterizado pela maior "cobertura" de RTI, pela implementação de uma nova política eficaz quanto ao tratamento de primeira linha e pelo aumento da pluviosidade. Ainda assim, a anomalia nos internamentos por malária registados foi maior durante este período, com uma média de -79 em Kilifi, -34 em Malindi e -14 em Kwale. Porém, deve reconhecer-se que a diminuição



**Figura 4**  
Volumens mensais cumulativos de distribuição de RTI expressos *per capita* nos três distritos de Malindi, Kilifi e Kwale.

*Malaria Journal* 2007, **6**:151

<http://www.malariajournal.com/content/6/1/151>

dos casos de malária teve início antes da principal expansão da cobertura da prevenção em 2006, subsistindo dúvidas quanto às razões para este facto.

Não foi possível reunir dados sobre a utilização serial de tratamentos imediatos e eficazes para a malária em cada um dos três distritos. Contudo, é possível efectuar uma descrição semi-qualitativa e temporal da eficácia dos medicamentos, com base nas recomendações nacionais sobre o tratamento de primeira linha emitidas entre 1999 e 2007. Entre Janeiro de 1999 e inícios de 2000, a cloroquina era ainda o único medicamento para a malária disponível nas clínicas públicas, apesar de estar documentada uma vasta resistência na costa [25]. Entre meados de 2000 e Abril de 2006, a sulfadoxina-pirimetamina (SP) foi o medicamento de primeira linha recomendado a nível nacional disponível na maioria das clínicas públicas, tendo a eficácia dos medicamentos diminuído rapidamente durante este período em Kilifi e Kwale até a maioria dos estudos ter demonstrado a existência de taxas de fracasso de pelo menos 25% quando realizados após 2002 [26, 27]. A política foi alterada em Abril de 2004 para a arteméter-lumefantrina (AL) mas não foi implementada de forma efectiva até Dezembro de 2006 [5]. A eficácia da AL foi definida em Kilifi como sendo superior a 94% em 2002–2003 [28]. O acesso dos pacientes aos medicamentos para a malária no prazo de 48 horas a contar dos primeiros sintomas foi documentado no distrito de Kwale em 2001 (15%) e 2006 (17%) ([29]; dados não publicados); representando ambos os valores estimativas muito reduzidas quanto ao acesso imediato, sendo de pressupor que não sejam diferentes dos valores antecipados para os distritos de Kilifi e Malindi durante o mesmo período. Contudo, a disponibilidade em larga escala de SP de baixa eficácia e não sujeita a prescrição médica a partir de 2000 em Kwale [30, 31] e Kilifi [32] pode ter tido um efeito supressivo sobre os riscos de doença clínica, à semelhança das estratégias que favorecem o tratamento presuntivo intermitente nas crianças de tenra idade [33].

Os dados hospitalares constituem um indicador útil sobre o impacto, a curto e a longo prazo, do aumento da escala das intervenções relativas à malária. Não é possível atribuir de forma definitiva as alterações cuidadosamente controladas e ajustadas nas taxas de internamento da malária ao alargamento da cobertura das intervenções preventivas e curativas; contudo, estas parecem ser as explicações mais parcimoniosas para as observações realizadas ao longo da costa queniana que são aqui relatadas.

#### Contribuições dos autores

EA Okiro reuniu todos os dados hospitalares, desenvolveu os modelos analíticos e escreveu o texto do artigo; SI Hay prestou apoio técnico para os modelos de séries temporais e contribuiu para a redacção do texto do artigo; PW Gikandi supervisionou a recolha de todos os dados hospitalares desde 1999; SK Sharif foi o responsável médico provincial da província da Costa entre 1999 e 2005, sendo responsável pela prestação dos serviços e pela recolha das informações sanitárias e tendo contribuído para a versão final do texto do artigo; AM Noor foi responsável pela reunião dos dados sobre RTI em cada distrito e contribuiu para o texto final do artigo; N

Peshu e K Marsh foram os responsáveis gerais pelos dados disponibilizados pelo hospital distrital de Kilifi e contribuíram para as primeiras versões do texto do artigo. RW Snow foi responsável pela concepção e pelo financiamento continuado do projecto, pela sua gestão científica geral, análise e interpretação e pela preparação do texto final do artigo. Todos os autores leram e aprovaram o texto final do artigo.

#### Apêndice

Tabela 1

**Nota de rodapé:** A ordenada de origem refere-se ao nível, com ajustamento sazonal, dos casos de malária, dos casos não associados à malária e da pluviosidade no início do período de observação. Os modelos para a malária e para os casos não associados à malária incluíram uma covariável para a pluviosidade. As regressões foram realizadas com erros-padrão de Newey-West com um diferencial de dois meses para os modelos com resultados de casos de malária e de casos não associados à malária e com um diferencial de um mês para os modelos com pluviosidade.

Tabela 2

**Nota de rodapé:** A ordenada de origem refere-se ao nível, com ajustamento sazonal, dos casos de malária no início do período de observação. Os modelos incluíram uma covariável para os casos não associados à malária e para a pluviosidade. A regressão foi realizada com erros-padrão de Newey-West com um diferencial de dois meses para os modelos com resultados de casos de malária e de casos não associados à malária.

Figura 4

**Nota de rodapé:** A informação sobre as entregas de redes foi, relativamente a cada distrito, reunida a partir de diversas fontes. Assumimos que a cobertura de RTI foi inferior a 5% entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2002. Esta posição é sustentada por análises à utilização de redes que foram realizadas no Quênia durante este período [34]. No distrito de Kilifi realizou-se um ensaio de RTI de larga escala em 1993 [35] e até 1997 ocorreram poucas substituições ou retratamentos de redes [36]. Em 2002, a Population Services International (PSI) lançou uma campanha de marketing social do sector do retalho para a distribuição de RTI [37]. Foram obtidos junto da PSI números de vendas anuais para a costa, referentes ao período de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2004. Em finais de 2004, a PSI disponibilizou RTI altamente subsidiadas através das clínicas, encontrando-se disponíveis dados sobre as vendas mensais para o período de Novembro de 2004 a Março de 2007, provenientes de clínicas geoposicionadas em cada um dos três distritos. Em Setembro de 2006 o Ministério da Saúde lançou uma campanha de larga escala de distribuição de RTI gratuitas a crianças com menos de cinco anos de idade [4]. Os volumes de distribuição de redes foram registados por ponto de distribuição geolocalizado em cada distrito. Por último, foram obtidos dados sobre projectos de distribuição comunitários de pequena escala com supervisão pela equipa de gestão sanitária do distrito, ONG e instituições de caridade através de entrevistas com membros da equipa de gestão sanitária do distrito

Malaria Journal 2007, 6:151

<http://www.malariajournal.com/content/6/1/151>

e com entidades influentes do distrito, que foram registados por volumes de distribuição e mês de entrega. Foram calculados volumes mensais cumulativos *per capita* de distribuição de RTI por distrito, utilizando estimativas da dimensão da população obtidas a partir de dados de censos nacionais e de taxas anuais de crescimento. Isto foi implementado com curvas da taxa de crescimento da população projectadas, obtidas a partir das taxas anuais inter-censos, específicas de um distrito, do aumento de população líquido obtidas em 1989 e 1999 [38].

#### Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio financeiro do The Wellcome Trust, do Reino Unido (#058922), do Programa para o Quênia do Departamento de Desenvolvimento Internacional Britânico (#KEN/2004/085), do Ministério da Saúde, Governo do Quênia (acordo DFID número #AF/06/416254) e do Instituto de Investigação Médica do Quênia. RWS é apoiado pelo Wellcome Trust enquanto encarregado de investigação principal (*principal research fellow*) (#079081). Os nossos agradecimentos aos responsáveis pelos registos médicos de Kwale e Malindi: Katana Ndegwa, Joseph Rimba, Priscilla Folonzi e Ambrose Munga pela sua ajuda na reunião de dados provenientes destes hospitais. Agradecemos o apoio inestimável que nos foi prestado pelos Drs. James Nokes, Jay Berkley, Antony Scott, Charles Newton e Evasius Bauni do programa KEMRI, em Kilifi, ao manterem a vigilância nos hospitais a longo prazo. Também gostaríamos de agradecer ao Dr. Willis Akhwale do Ministério da Saúde, a Veronica Musembi da PSI-Kenya, e a Samuel Waweru do departamento metrológico pela assistência que prestaram na obtenção dos diversos conjuntos de dados. Estamos gratos a Wendy Omeara pelos seus comentários sobre as primeiras versões do texto do artigo. Este artigo é publicado com a permissão do Director do KEMRI.

#### Referências

- Nabarro DN, Tayler EM: **The "roll back malaria" campaign.** *Science* 1998, **280**:2067–2068.
- World Malaria Report 2005.** Genebra, Suíça: *Preparado pela iniciativa Fazer Recuar a Malária, Organização Mundial de Saúde e pelo Fundo da Nações Unidas para a Infância (UNICEF).*
- Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K: **Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's nonpregnant population.** *Bull World Health Organ* 1999, **77**:624–640.
- Noor AM, Amin AA, Akhwale WS, Snow RW: **Increasing coverage and decreasing inequity in insecticide-treated bed net use among rural Kenyan children.** *PLoS Med* 2007, **4**:e255.
- Amin AA, Zurovac D, Kangwana BB, Greenfield J, Otieno DN, Akhwale WS, Snow RW: **The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya.** *Malar J* 2007, **6**:72.
- Zurovac D, Ngigi J, Akhwale WS, Hamer DH, Snow RW: **Translation of artemether-lumefantrine paediatric malaria treatment policy into clinical practice: the example of Kenya.** *Trop Med Int Health*, em revisão.
- English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, Snow RW, Peshu N: **Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya.** *Lancet* 2004, **363**:1948–1953.
- Font F, Alonso Gonzalez M, Nathan R, Kimario J, Lwilla F, Ascaso C, Tanner M, Menendez C, Alonso PL: **Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-eastern Tanzania.** *Trop Med Int Health* 2001, **6**:423–428.
- Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, Saganda K, Shao J, Kitua A, Olomi R, Greenwood BM, Whitty CJ: **Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study.** *Bmj* 2004, **329**:1212.
- Zurovac D, Media B, English M, Ochola SA, Snow RW: **Current and potential effects of microscopy on outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:432–440.
- Berkley J, Mwangi I, Griffiths K, Ahmed I, Mithwani S, English M, Newton C, Maitland K: **Assessment of severe malnutrition among hospitalized children in rural Kenya: comparison of weight for height and mid upper arm circumference.** *Jama* 2005, **294**:591–597.
- Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, Ngetsa C, Slack MP, Njenga S, Hart CA, Maitland K, English M, Marsh K, Scott JA: **Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya.** *N Engl J Med* 2005, **352**:39–47.
- English M, Ngama M, Musumba C, Wamola B, Bwika J, Mohammed S, Ahmed M, Mwarumba S, Ouma B, McHugh K, Newton C: **Causes and outcome of young infant admissions to a Kenyan district hospital.** *Arch Dis Child* 2003, **88**:438–443.
- Snow RW, Howard SC, Mung'Ala-Odera V, English M, Molyneux CS, Waruiru C, Mwangi I, Roberts DJ, Donnelly CA, Marsh K: **Paediatric survival and re-admission risks following hospitalization on the Kenyan coast.** *Trop Med Int Health* 2000, **5**:377–383.
- Snow RW, Schellenberg JR, Peshu N, Forster D, Newton CR, Winstanley PA, Mwangi I, Waruiru C, Warn PA, Newbold C, Marsh K: **Periodicity and space-time clustering of severe childhood malaria on the coast of Kenya.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, **87**:386–390.
- Mbogo CM, Mwangangi JM, Nzovu J, Gu W, Yan G, Gunter JT, Swalm C, Keating J, Regens JL, Shililu JI, Githure JI, Beier JC: **Spatial and temporal heterogeneity of Anopheles mosquitoes and Plasmodium falciparum transmission along the Kenyan coast.** *Am J Trop Med Hyg* 2003, **68**:734–742.
- Noor AM, Amin AA, Gething PW, Atkinson PM, Hay SI, Snow RW: **Modelling distances travelled to government health services in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:188–196.
- Altman D: **Practical statistics for medical research.** Boca Raton (Florida): Chapman e Hall/CRC; 1999.
- Chatfield C, (Ed.): **The analysis of time series. An introduction.** 4.ª edição. Londres: Chapman and Hall; 1989.
- Durbin J, Watson GS: **Testing for serial correlation in least squares regression. II.** *Biometrika* 1951, **38**:159–178.
- StataCorp: **Time-Series Texas:** StataCorp; 2005.
- Newey W, West K: **A simple, positive semidefinite, heteroskedasticity and autocorrelation consistent covariance matrix.** *Econometrica* 1987, **55**:703–708.
- Habicht JP, Victora CG, Vaughan JP: **Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact.** *Int J Epidemiol* 1999, **28**:10–18.
- Victora CG, Habicht JP, Bryce J: **Evidence-based public health: moving beyond randomized trials.** *Am J Public Health* 2004, **94**:400–405.
- Shretta R, Omumbo J, Rapuoda B, Snow RW: **Using evidence to change antimalarial drug policy in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2000, **5**:755–764.
- The efficacy of antimalarial monotherapies, sulphadoxinepyrimethamine and amodiaquine in East Africa: implications for sub-regional policy.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:860–867.
- Ogutu BR, Nzila AM, Ochong E, Mithwani S, Wamola B, Olola CH, Lowe B, Kokwaro GO, Marsh K, Newton CR: **The role of sequential administration of sulphadoxine/pyrimethamine following quinine in the treatment of severe falciparum malaria in children.** *Trop Med Int Health* 2005, **10**:484–488.
- Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, de Palacios PI: **Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005, **99**:459–467.
- Amin AA, Marsh V, Noor AM, Ochola SA, Snow RW: **The use of formal and informal curative services in the management of paediatric fevers in four districts in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:1143–1152.
- Abuya TO, Mutemi W, Karisa B, Ochola SA, Fegan G, Marsh V: **Use of over-the-counter malaria medicines in children and adults in three districts in Kenya: implications for private medicine retailer interventions.** *Malar J* 2007, **6**:57.
- Amin AA, Hughes DA, Marsh V, Abuya TO, Kokwaro GO, Winstanley PA, Ochola SA, Snow RW: **The difference between effectiveness and efficacy of antimalarial drugs in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2004, **9**:967–974.
- Marsh VM, Mutemi WM, Willetts A, Bayah K, Were S, Ross A, Marsh K: **Improving malaria home treatment by training drug retailers in rural Kenya.** *Trop Med Int Health* 2004, **9**:451–460.

*Malaria Journal* 2007, **6**:151

<http://www.malariajournal.com/content/6/1/151>

33. Schellenberg D, Cisse B, Menendez C: **The IPTi Consortium: research for policy and action.** *Trends Parasitol* 2006, **22**:296–300.
34. Shretta R: NETMARK Briefing Book : **Insecticide Treated materials in Kenya.** Malaria Consortium, UK, for Academy for Educational Development; 1999.
35. Nevill CG, Some ES, Mung'ala VO, Mutemi W, New L, Marsh K, Lengeler C, Snow RW: **Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast.** *Trop Med Int Health* 1996, **1**:139–146.
36. Snow RW, McCabe E, Mbogo CN, Molyneux CS, Some ES, Mung'ala VO, Nevill CG: **The effect of delivery mechanisms on the uptake of bed net re-impregnation in Kilifi District, Kenya.** *Health Policy Plan* 1999, **14**:18–25.
37. Noor AM, Omumbo JA, Amin AA, Zurovac D, Snow RW: **Wealth, mother's education and physical access as determinants of retail sector net use in rural Kenya.** *Malar J* 2006, **5**:5.
38. Central Bureau of Statistics: **1999 population and housing census: counting our people for development. Volume 2: Socioeconomic profile of the people.** *Volume 2.* Central Bureau of Statistics : Ministério das Finanças e do Planeamento, Governo do Quênia; 2001.

Publique na BioMed Central e todos os cientistas poderão ler gratuitamente a sua obra

*"A BioMed Central irá ser o desenvolvimento mais significativo para a divulgação dos resultados da investigação biomédica dos nossos tempos."*

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Os seus artigos de investigação serão:

- disponibilizados gratuitamente a toda a comunidade biomédica
- revistos por colegas e publicados imediatamente após a aceitação
- citados na PubMed e arquivados na PubMed Central
- seus – os direitos de autor continuam a pertencer-lhe

Submeta o seu texto aqui: BioMedcentral  
[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp)

Página 11 de 11  
(o número de página não serve para efeitos de citação)

Investigação

**O contributo da microscopia para a selectividade do tratamento da malária numa zona de transmissão reduzida da Tanzânia.**Hugh Reyburn<sup>\*1,2</sup>, John Ruanda<sup>3</sup>, Ombeni Mwerinde<sup>2,4</sup> e Chris Drakeley<sup>1,2</sup>Endereço: <sup>1</sup>Dep. de Doenças Infecciosas e Tropicais, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London WC1E 7HT, Reino Unido,<sup>2</sup>Programa Conjunto para a Malária, PO Box 2228, KCMC, Moshi, Tanzânia, <sup>3</sup>responsável médico distrital, Distrito de Njombe, Tanzânia e<sup>4</sup>Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzânia

Correio electrónico: Hugh Reyburn\* - hugh.reyburn@lshtm.ac.uk; John Ruanda - jruanda@hotmail.com; Ombeni Mwerinde - okmwerinde@hotmail.com; Chris Drakeley - chris.drakeley@lshtm.ac.uk

\* Autor correspondente

Publicado: 20 de Janeiro de 2006

Recebido: 4 de Novembro de 2005

Malaria Journal 2006, 5:4 doi:10.1186/1475-2875-5-4

Aceite: 20 de Janeiro de 2006

Este artigo está disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/5/1/4>© 2006 Reyburn *et al*; entidade licenciada: BioMed Central Ltd.Este é um artigo Open Access distribuído nos termos da Licença de Atribuição da Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), a qual permite a livre utilização, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.**Resumo**

**Contexto:** É necessário melhorar a selectividade do tratamento para a malária para permitir a introdução, com sucesso, da terapia combinada à base de artemisina em África. Este estudo visou explorar os motivos pelos quais são solicitados exames de lâmina para diagnóstico da malária e de que forma os seus resultados orientam as decisões sobre o tratamento numa área de transmissão reduzida de *P. falciparum*.

**Métodos:** Procedeu-se ao estudo, durante um período de 3 semanas, de pacientes externos que se apresentaram num hospital de distrito situado numa zona de terras altas da Tanzânia. Foram recolhidos dados de natureza clínica e social junto dos pacientes aos quais havia sido prescrito um medicamento para a malária ou que haviam sido encaminhados para um exame de lâmina para diagnóstico da malária. As lâminas do hospital foram posteriormente relidas por métodos investigativos.

**Resultados:** De entre 1.273 pacientes que tiveram consulta, 132 (10%) foram tratados presuntivamente para a malária e 214 (17%) foram encaminhados para um exame de lâmina para diagnóstico da malária; apenas 13 (6%) destes últimos tiveram resultado positivo para *P. falciparum* mas 96 (48%) dos 201 casos com resultado negativo no exame de lâmina para diagnóstico da malária receberam, ainda assim, tratamento para a malária. Num modelo de regressão logística, o facto de ser adulto (OR 3,86,  $P < 0,01$ ), os antecedentes de febre (OR 1,72,  $P = 0,03$ ) e um maior tempo de viagem para a clínica (OR 1,77 por hora de viagem,  $P < 0,01$ ) predisseram independentemente o pedido de um exame de lâmina de sangue para diagnóstico da malária. Apenas os antecedentes de tosse predisseram (negativamente) a prescrição de um medicamento para a malária com um resultado negativo no exame de lâmina para diagnóstico da malária (OR 0,44  $P < 0,01$ ). A sensibilidade e a especificidade dos resultados dos exames de lâmina hospitalares para diagnóstico da malária foram de 50% e 96%, respectivamente.

**Conclusão:** Os progressos na selectividade dos medicamentos para a malária em contextos de baixa transmissão da malária dependem provavelmente do recurso consistente à microscopia para diagnóstico da malária e da vontade por parte dos funcionários dos serviços de saúde em orientarem-se pelos exames de lâmina negativos. São necessários mais estudos para identificar a forma de alcançar este objectivo.

**Contexto**

Na Tanzânia, à semelhança do que sucede em diversos países africanos, o tratamento para a malária existente (sulfadoxina-pirimetamina, SP) está a ser substituído pela terapia combinada à base de artemisina (ACT) enquanto tratamento de primeira linha para a malária de pouca gravidade.

Porém, uma vez que o seu custo é 5–10 vezes superior ao da SP, a sua introdução obriga à revisão urgente das práticas de diagnóstico e tratamento que evoluíram durante vários anos de utilização de medicamentos baratos e seguros para a malária [1–3].

Nos locais sem acesso a serviços de microscopia, o diagnóstico presuntivo da malária (febre sem causa alternativa óbvia) é amplamente praticado e resulta num elevado grau de utilização desnecessária de medicamentos para a malária, especialmente em zonas de transmissão reduzidas e entre crianças mais velhas e adultos de zonas endémicas [4]. Quando está disponível, a microscopia constitui um excelente recurso, mas existem provas de que produz um impacto pouco significativo, já que muitas vezes os funcionários dos serviços de saúde prescrevem medicamentos para a malária apesar do resultado negativo no exame [5]. Observações informais sugerem igualmente que muitos dos pacientes são tratados presuntivamente para a malária mesmo quando estão disponíveis serviços de microscopia, não resultando claro se os exames de lâmina são solicitados para confirmar ou excluir a malária ou se as exigências ou a capacidade para pagar o exame por parte dos pacientes também influenciam a decisão de o solicitar. Poucos são os estudos que abordaram estas questões, especialmente em contextos de transmissão reduzida, apesar do facto de aproximadamente um terço da população de África viver em zonas com essas características [6]. Por conseguinte, este estudo foi realizado nos cuidados ambulatoriais de um hospital distrital situado numa zona da Tanzânia com níveis de transmissão reduzidos, de modo a compreender melhor os motivos que levam a solicitar um exame de lâmina para diagnóstico da malária e a forma como os resultados definem o tratamento.

#### Métodos

##### *A área em estudo*

A cidade de Njombe (população: 42.332) está situada nas terras altas meridionais da Tanzânia a uma altitude de entre 1.800 e 1.920 metros e com uma estação das chuvas entre Novembro e Maio. As actividades económicas desta zona consistem na agricultura de subsistência, com alguma exploração agrícola comercial de piretro e café.

A iniciativa "Avaliação do Risco da Malária em África" (*Malaria Assessment of Risk in Africa*) (recorrendo a projecções sobre a pluviosidade e temperatura) classifica o nível de transmissão por *P. falciparum* na zona de Njombe como "instável ou ausente" [7]. Um estudo envolvendo 100 crianças consecutivas com menos de 15 anos de idade que aguardavam consulta médica no Hospital de Njombe em Julho de 2004 concluiu que apenas 4% obtiveram resultado positivo para *P. falciparum* [8].

O hospital distrital de Njombe serve a população da cidade e das aldeias circundantes, a maioria das quais é servida por um dispensário que não dispõe de serviços de microscopia para diagnóstico da malária. De acordo com dados recolhidos periodicamente em 2003, foram realizadas 53.546 consultas em ambulatório, 19.812 (37%) das quais resultaram num diagnóstico de malária; 10.165 lâminas de sangue foram examinadas no laboratório hospitalar por 4 funcionários com formação, apoiados por 2 assistentes sem qualificações. Registou-se um número médio de lâminas/dia de trabalho/técnico de microscopia de 10,6 (desvio padrão de 2,0). Foram cobrados aproximadamente 0,2\$ (USD) por cada exame de lâmina para diagnóstico da malária em pacientes com mais de 5 anos de idade.

##### *Recolha de dados clínicos e sociais*

Foram identificados todos os pacientes que saíam de uma consulta de ambulatório durante um período de 3 semanas e aos quais tinha sido prescrito um medicamento para a malária ou que haviam solicitado um exame de lâmina para

diagnóstico da malária. Uma vez concluído o procedimento de consentimento, procedeu-se à recolha de dados sobre a idade; sexo; aldeia de residência; distância e tempo de viagem até à clínica; ocorrência, nos últimos 2 dias, de tosse, febre, vómitos ou diarreia; "dores no corpo"; ou qualquer outro sintoma. Foram identificados possíveis indicadores da situação socioeconómica a partir de entrevistas locais e de pareceres de investigadores da Tanzânia. Foram analisados dados sobre 8 factores (posse pelo agregado familiar de um automóvel, motociclo, bicicleta, rádio, telemóvel, televisão, frigorífico e qualquer mosquito de cama) para identificar correlações; a posse pelo agregado familiar de uma bicicleta ou mosquito de cama foi ignorada devido à fraca correlação, tendo-se constatado que os restantes factores tinham um elevado nível de correlação ( $\alpha = 0,77$ ), pelo que foram adicionados para obter uma pontuação socioeconómica.

Os pacientes foram identificados à saída da consulta de seguimento, tendo sido feitas anotações em caso de alteração na respectiva medicação. Os pacientes aparentando estar demasiados doentes para participar foram reencaminhados para o pessoal médico da clínica e não foram incluídos no estudo.

Os dados foram recolhidos por assistentes de investigação recrutados localmente, que não faziam parte do pessoal hospitalar normal.

##### *Recolha de dados laboratoriais*

Os resultados dos exames às lâminas de sangue foram acompanhados no final de cada dia e os resultados foram registados a partir do registo de resultados do laboratório, apesar de não ser possível determinar a ocorrência de erros na transcrição dos resultados para o registo. No laboratório do hospital, as lâminas de sangue foram coradas com Giemsa e foram examinados 50 campos de grande ampliação em esfregaço espesso antes de declarar uma lâmina como negativa, sem que tivesse sido implementado qualquer sistema de relato de densidade de parasitas. Todas as lâminas de sangue foram marcadas com o número de estudo do paciente e conservadas para posterior leitura de qualidade de acordo com padrões de qualidade investigacional, onde se procedeu à contagem do número de parasitas *P. falciparum* assexuados por 200 leucócitos em esfregaços de sangue espessos corados com Giemsa. Cada lâmina foi considerada negativa apenas após a leitura de 100 campos de grande ampliação. Todas as lâminas foram lidas duas vezes, de forma independente, sendo realizada uma terceira leitura em caso de discordância e sendo o resultado da maioria aceite como definitivo.

##### *Aprovação ética e gestão dos dados*

Em todos os casos foi obtido o consentimento verbal do pessoal do ambulatório e o consentimento escrito dos pacientes. Foi obtida a aprovação ética para o estudo junto das comissões de revisão do Kilimanjaro Christian Medical Centre, da Tanzânia e da London School of Tropical Medicine and Hygiene, de Londres.

Os dados foram introduzidos em duplicado utilizando o software Access (Microsoft Corporation, Redmond, WA) e a análise estatística foi executada utilizando o software STATA 8 (Stata Corporation, College Station, TX).

Tabela 2: Modelo de regressão logística\* dos factores que afectam a decisão de solicitar um exame de lâmina para diagnóstico da malária.

	Antimalárico sem pedido de lâmina (n = 132)	Pedido de lâmina (n = 214)	OR inicial ajustado	P	OR final ajustado	P
Idade 15 ou mais anos, n (%)	47 (36%)	139 (65%)	4,03	<0,01	3,86	<0,01
Sexo masculino (%)	58 (44%)	78 (37%)	1,01	0,16		
Distância da aldeia/km†: mediana (IQR)‡	5 (5–25) km	10 (5–25) km	1,02	0,78		
Horas de viagem até à clínica: mediana (IQR)	1 (1–2) horas	2 (1–2) horas	1,95	<0,01	1,77	<0,01
Pontuação socioeconómica§: média	0,97	1,05	1,16	0,26		
Número de dias doente: mediana (IQR)	3 (2–4) dias	4 (3–7) dias	0,97	0,15		
Utilização de medicamento para a malária nas últimas 48 h: n (%)	3 (2,3%)	8 (3,8%)	0,90	0,89		
Febre nas 48 h anteriores: n (%)	85 (64%)	149 (70%)	2,23	0,03	1,72	0,03
"Dores no corpo" nas 48 h anteriores: n (%)	92 (70%)	168 (79%)	1,06	0,84		
Tosse nas 48 h anteriores: n (%)	71 (54%)	97 (46%)	0,93	0,79		
Diarreia ou vômitos nas 48 h anteriores: n (%)	55 (43%)	82 (38%)	0,87	0,60		
Outro sintoma nas 48 h anteriores; n (%)	33 (25%)	46 (22%)	0,66	0,18		

\*Modelo de regressão logística com variável dependente = exame de lâmina solicitado (1) ou não solicitado (0), variáveis independentes do modelo: 15 ou mais anos de idade, pontuação socioeconómica, distância até à aldeia, horas de viagem até à clínica, número de dias de doença, utilização de medicamento para a malária nas 48 horas anteriores à apresentação, relato nas 48 horas anteriores de: febre, dores no corpo, tosse, diarreia, vômitos ou "outro" sintoma (não especificado). As variáveis foram retiroeliminadas se  $p \geq 0,1$ . Todas as variáveis binárias utilizaram a resposta negativa como probabilidade de base (i.e. OR = 1).

†Distância estimada entre os cuidados ambulatoriais do hospital e a aldeia de residência.

‡IQR = Amplitude interquartil

§A pontuação socioeconómica derivou da análise de componentes principais do relato da posse, no agregado familiar, dos seguintes bens: automóvel, motociclo, rádio, telemóvel, televisão ou frigorífico.

## Resultados

### Casos do estudo, resultados dos exames de lâmina e tratamento administrado

Durante o período de 3 semanas em que decorreu o estudo, foram realizadas 1.273 consultas a pacientes externos, 240 (19%) dos quais receberam tratamento para a malária. (Figura) Dos 346 pacientes que foram recrutados para o estudo, aproximadamente metade (160, 46%) tinha menos de 15 anos de idade. De entre os 186 pacientes com mais de 15 anos de idade registou-se uma predominância do sexo feminino (129, 69%).

Foi solicitado um exame de lâmina a 214 pacientes, tendo o laboratório do hospital procedido ao registo do resultado do exame relativamente a todos eles. Treze (6%) destes pacientes obtiveram, de acordo com o laboratório do hospital, resultado positivo para parasitas *P. falciparum* assexuados e outros 35 (16%) obtiveram resultado positivo para gametócitos de *P. falciparum*. Não foi registada qualquer outra espécie de *Plasmodium*. Doze (92%) dos casos que obtiveram resultado positivo para parasitas assexuados receberam tratamento com um medicamento para a malária. Trinta e três (94%) dos 35 pacientes com gametocitemia que foram relatados pelo laboratório do hospital foram igualmente tratados com um medicamento para a malária, tendo todos eles obtido resultado negativo para parasitas assexuados. Uma vez que os gametócitos não provocam doença nos seres humanos, estes casos foram classificados como tendo obtido um resultado negativo no exame de lâmina.

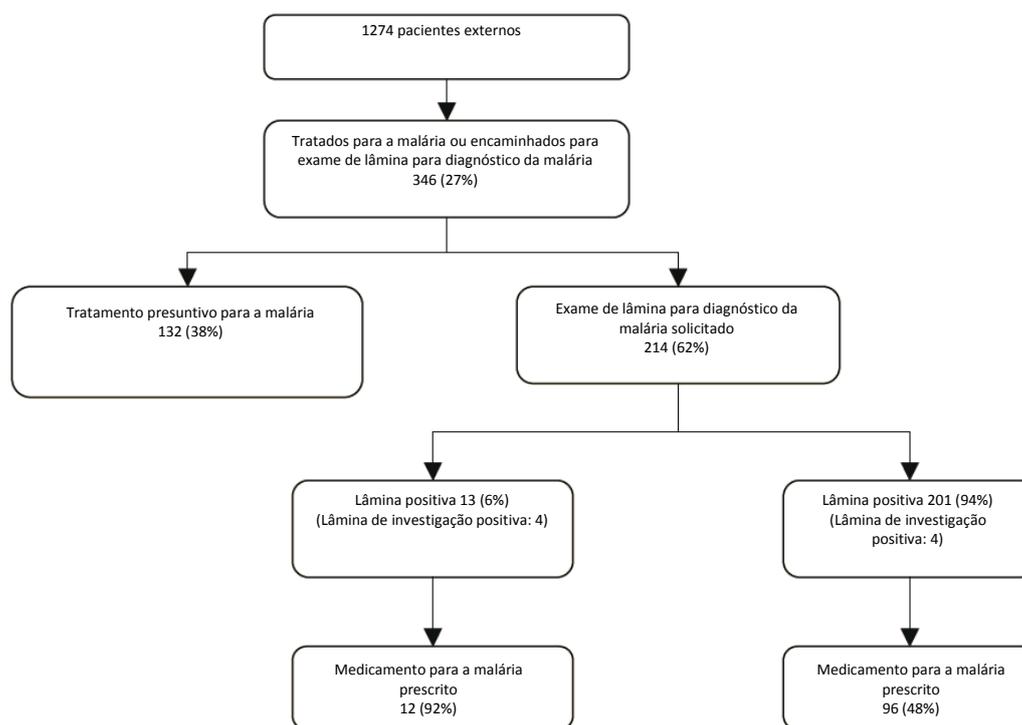
A sensibilidade e a especificidade dos resultados dos exames de lâmina realizados no hospital para a parasitemia assexuada (utilizando o resultado do exame de lâmina de investigação como referência) foram de 50% (CI 95% 43–57) e 96% (CI 95% 93–98) respectivamente, e os valores predictivos positivos e negativos foram de 31% (CI 95% 26–37) e 98% (CI 95% 96–100), respectivamente. Cinco das lâminas foram consideradas como ilegíveis

(todas elas haviam obtido resultado negativo nos exames realizados pelo laboratório do hospital). Das 8 lâminas que obtiveram resultado positivo no exame de lâmina para fins de investigação, 2 registaram <2000/μl, 2 registaram 2000–4.999/μl, e 4 registaram >5.000/μl de densidades de parasitas *P. falciparum* assexuados. Os resultados dos exames de lâmina para fins de investigação identificaram apenas 3 lâminas com resultado positivo para gametócitos, 2 das quais haviam tido resultado negativo no laboratório do hospital.

### Factores associados aos pedidos de exame de lâmina e decisões de tratamento

Utilizando um modelo de regressão logística, previu-se de forma independente que o pedido de exame de lâmina para diagnóstico da malária (por comparação com o tratamento presuntivo sem pedido de exame de lâmina) seria efectuado por alguém com 15 ou mais anos de idade (OR 3,86,  $P < 0,01$ ), com antecedentes de febre nas 48 horas anteriores (OR 1,72,  $P = 0,03$ ) e com um maior tempo de viagem até à clínica (um aumento de 77% nas probabilidades por hora de viagem,  $P < 0,01$ ). O pedido de exame de lâmina para diagnóstico da malária não registou uma associação significativa com a pontuação socioeconómica ( $P = 0,26$ ). (Tabela 2).

Dos 201 pacientes que obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina, 44 (22%) foram tratados apenas com um medicamento para a malária, 52 (26%) foram tratados com um medicamento para a malária e um antibiótico, 68 (34%) foram tratados apenas com um antibiótico, e 37 (18%) não foram tratados com medicamento para a malária ou com antibiótico. Por conseguinte, em termos gerais, 96 (48%) dos pacientes que obtiveram resultado negativo no exame de lâmina foram tratados com um medicamento para a malária e, de entre este grupo, 29 (30%) não relataram ter tido febre nas 48 horas anteriores. Do mesmo modo, 47 (36%) dos pacientes que receberam tratamento presuntivo para a malária também negaram ter tido febre nas 48 horas anteriores.



**Figura 1**  
Casos do estudo por resultado no exame de lâmina para diagnóstico da malária e tratamento administrado.

Foi utilizado um modelo de regressão logística construído a partir dos mesmos factores indicados na Tabela 2 para testar uma associação com a prescrição (por comparação com a não prescrição) de tratamento para a malária nos casos em que o resultado do exame de lâmina do hospital foi relatado como negativo; o único factor que se constatou ser independentemente predictivo consistiu numa associação negativa com os antecedentes de tosse nas últimas 48 horas (OR 0,44,  $P < 0,01$ ). Utilizando as mesmas variáveis para testar as probabilidades de ser prescrito um medicamento para a malária independentemente de ser solicitado um exame de lâmina para diagnóstico da malária, constatou-se que apenas o facto de se ter menos 15 anos de idade foi independentemente predictivo (OR 2,25,  $p < 0,01$ ).

**Discussão**

Neste estudo, quase 20% de todos os pacientes externos foram diagnosticados e receberam tratamento para a malária, tendo os dados de rotina registado uma proporção análoga de quase 40% no ano anterior, o que sugere uma possível influência moderadora do próprio estudo. Não foram recolhidas lâminas de sangue de casos tratados presuntivamente, com o receio de influenciar a prática clínica, mas ainda que o dobro dos mesmos obtivesse um resultado positivo por comparação com

os que foram encaminhados para um exame de lâmina para diagnóstico da malária, um número bastante superior a 90% dos casos tratados não teria malária, um resultado que é consistente com outros estudos [4, 9]. Hay *et al.* estimaram que mais de um terço da população de países endémicos de malária em África vive sob níveis de transmissão de malária reduzidos ou propensos a epidemia [6] e, apesar de existirem dados insuficientes para efectuar uma extrapolação detalhada, parece ser provável que em África seja administrada uma proporção substancial de tratamentos evitáveis para a malária nestes contextos.

Os funcionários dos serviços de saúde demonstraram uma confiança pouco realista na sua capacidade para efectuar um diagnóstico clínico da malária. Por conseguinte, conforme seria razoável fazer numa zona de transmissão elevada, registou-se uma tendência para administrar às crianças um tratamento presuntivo. A não solicitação de um exame de lâmina não pareceu dever-se a uma carga de trabalho excessiva (apesar de este ser provavelmente um factor em vários contextos) e não foram recolhidos dados relativos à influência dos tempos de espera sobre a decisão de pedir um exame. Por outro lado, quando é solicitada a realização de um exame de lâmina é lógico pressupor que o resultado oriente as decisões sobre o tratamento, mas quase metade dos pacientes

Tabela 1: Total de consultas em ambulatório durante o período de 21 dias do estudo, de acordo com o diagnóstico primário.

Diagnóstico	*Idade <5 anos	Idade 5+ anos	Total
Infecção respiratória aguda	184 (40%)	174 (21%)	358 (28%)
Malária	96 (21%)	144 (18%)	240 (19%)
Diarreia	58 (13%)	59 (7%)	117 (9%)
Infecção da pele	23 (5%)	21 (3%)	44 (3%)
Helmintos intestinais	17 (4%)	9 (1%)	26 (2%)
Infecção do ouvido	7 (2%)	7 (1%)	14 (1%)
Infecção urinária	3 (1%)	11 (1%)	14 (1%)
Anemia	2 (0,4%)	10 (1%)	12 (1%)
Outro	70 (15%)	378 (46%)	448 (35%)
<b>Total</b>	<b>460</b>	<b>813</b>	<b>1.273</b>

\*Faixas etárias determinadas por registo de rotina das consultas em ambulatório de acordo com as directrizes do Ministério da Saúde.

com resultado negativo foi, ainda assim, tratada com um medicamento para a malária. Se a suspeição clínica de malária for forte, este facto pode sobrepor-se ao resultado do exame de lâmina (apesar de nesse caso se poder perguntar: para quê solicitar um exame de lâmina?) mas 30% dos casos com resultado negativo no exame de lâmina que receberam tratamento para a malária não relataram antecedentes recentes de febre. Nos casos em que foram solicitados, não resultou claro se os resultados dos exames de lâmina visavam confirmar ou excluir a malária; enquanto as crianças tinham uma probabilidade quase 4 vezes menor de realizar um exame de lâmina do que os adultos, aquelas que eram encaminhadas para realizar um exame de lâmina tinham maior probabilidade de ter relatado antecedentes recentes de febre do que aquelas que recebiam tratamento presuntivo.

Os nossos resultados sugerem que os exames de lâmina realizados nas clínicas podem desempenhar uma função social ou ritual. Neste estudo, registou-se uma maior probabilidade de ser solicitado um exame de lâmina se os pacientes tivessem percorrido uma distância maior (o que sugere a motivação por parte dos pacientes no sentido de recorrer a uma infraestrutura que dispusesse de serviços de microscopia) apesar de não ter sido observada qualquer associação com a situação socioeconómica, o que sugere que o custo do exame de lâmina não desempenha um papel significativo. Para os funcionários dos serviços de saúde, a malária é claramente um rótulo conveniente e aceitável para uma doença não específica, mas pouco se sabe sobre o entendimento da malária que conduz a essa prática, ou se o fenómeno se deve mais aos pacientes ou aos funcionários dos serviços de saúde.

O tratamento presuntivo da malária constitui uma estratégia eficaz para aumentar a cobertura dos medicamentos para a malária nas zonas com níveis de transmissão elevados onde a malária é comum, o risco de progressão para a malária grave é significativo e não existem infraestruturas de diagnóstico. Nas zonas de transmissão reduzida a justificação para o diagnóstico presuntivo é muito menos clara. As directrizes sobre a malária actualmente em vigor na Tanzânia [10] não variam de acordo com a intensidade da transmissão (apesar de a versão mais recente fazer a distinção entre os pacientes com mais ou menos de 5 anos de idade), mas a introdução das ACT vem permitir alegar que, por motivos de natureza económica, nas zonas de transmissão reduzida o tratamento da malária deve, sempre que possível, restringir-se aos casos parasitologicamente comprovados [1]. Esta abordagem traz consigo benefícios adicionais, já que aumenta a probabilidade de os pacientes receberem tratamento para a causa efectiva da sua doença. Além disso, a produção de um maior número de

dados de rotina fiáveis pode ajudar a melhorar o planeamento sanitário e a identificar prematuramente o surgimento de epidemias. Não se sabe ao certo como se pode chegar a uma situação em que os funcionários de saúde respeitem os resultados de exames de lâmina negativos. Num hospital académico, foi possível fazê-lo em relação aos pacientes com menos de 5 anos de idade [11]; contudo, tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem relatórios semelhantes sobre contextos de menor supervisão, onde se encontra a maioria dos pacientes. Apesar de as directrizes nacionais claras, a melhoria dos padrões laboratoriais e os RDT terem influência sobre esta situação, é optimista esperar que estes factores venham a produzir um impacto significativo sem abordar o comportamento em relação à prescrição de medicamentos e as expectativas dos pacientes, questões sobre as quais existem actualmente poucos conhecimentos aprofundados.

A exactidão da leitura das lâminas observada neste estudo foi reduzida. Contudo, o valor predictivo negativo (dependente da prevalência) registado foi superior a 95%, o que indica a elevada probabilidade de a decisão de não prescrever um medicamento para a malária com base num resultado de exame de lâmina negativo ser correcta. Apesar disto, existe claramente a necessidade urgente de melhorar os padrões laboratoriais; Bates *et al.* [12] demonstraram que este objectivo pode ser alcançado através de um sistema de controlo da qualidade relativamente simples, sendo possível alcançar ainda maiores melhorias se o pessoal do laboratório constatar com maior frequência que os seus resultados influenciam efectivamente as decisões clínicas.

### Conclusão

A redução da sobreutilização de medicamentos para a malária constitui um desafio importante e complexo. Os critérios que são empregues para solicitar um exame de lâmina para diagnóstico da malária são inconsistentes e, nos casos em que o exame é solicitado, os resultados negativos são muitas vezes ignorados. Caso venham a ser introduzidos RDT em larga escala no continente africano, terão de ser abordadas questões semelhantes sobre a utilização, controlo de qualidade e utilização dos resultados de forma consistente.

### Contribuições dos autores

HR e CD conceberam o estudo e o seu projecto e redigiram o texto do artigo. JR coordenou a recolha de dados e OM analisou os dados; JR e OM formularam comentários críticos sobre o texto do artigo.

*Malaria Journal* 2006, 5:4

<http://www.malariajournal.com/content/5/1/4>

#### Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos pacientes e aos funcionários do hospital distrital de Njombe pela sua cooperação no estudo. Alutu Masokoto, Edwin Nyale, Hatibu Athumani e Edward Sambu efectuaram as leituras das lâminas de acordo com padrões de qualidade investigacional.

Este estudo foi realizado no âmbito do Programa Conjunto para a Malária, uma colaboração entre o Kilimanjaro Christian Medical Centre, o Instituto Nacional de Investigação Médica da Tanzânia, a London School of Hygiene and Tropical Medicine e a Universidade de Copenhaga.

#### Referências

1. Agnamey P, Brasseur P, Cisse M, Gaye O, Dumoulin J, Rigal J, Taylor WR, Olliaro P: **Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-mefloquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Oussouye District of south-western Senegal.** *Trop Med Int Health* 2005, **10(9)**:926–933.
2. Barnish G, Bates I, Ibora J: **Newer drug combinations for malaria.** *BMJ* 2004, **328(7455)**:1511–1512.
3. Whitty CJ, Allan R, Wiseman V, Ochola S, Nakyanzi-Mugisha MV, Vonhm B, Mwita M, Miaka C, Oloo A, Premji Z, Burgess C, Mutabingwa TK: **Averting a malaria disaster in Africa—where does the buck stop?** *Bull World Health Organ* 2004, **82(5)**:381–384.
4. Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I: **Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable.** *Lancet* 2004, **364(9448)**:1896–1898.
5. Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T: **Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia?** *AmJTropMedHyg* 1999, **60(6)**:1024–1030.
6. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW: **Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa.** *Nat Rev Microbiol* 2005, **3(1)**:81–90.
7. MARA: **Malaria risk in Africa.** [<http://www.mara.org.za/>].
8. Molteni F: **Internal Report on the use of Paracheck rapid diagnostic tests in the diagnosis of P.falciparum malaria.** Programa Nacional de Controlo da Malária, República Unida da Tanzânia; 2004.
9. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B: **Use of clinical algorithms for diagnosing malaria.** *Trop Med Int Health* 2002, **7(1)**:45–52.
10. Ministério da Saúde da Tanzânia: **National Guidelines for Malaria Diagnosis and Treatment. Volume 1.** 1.ª edição. Ministério da Saúde, República Unida da Tanzânia, Programa Nacional de Controlo da Malária 2000:p.41.
11. Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO, Liabunya UL, Chaponda ME, Kandiero GE, Molyneux ME, Taylor TE: **Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi.** *Bull World Health Organ* 1995, **73(2)**:223–227.
12. Bates I, Bekoe V, Asamoah-Adu A: **Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana.** *Malar J* 2004, **3(1)**:38.

Publique na BioMed Central e todos os cientistas poderão ler gratuitamente a sua obra

*"A BioMed Central irá ser o desenvolvimento mais significativo para a divulgação dos resultados da investigação biomédica dos nossos tempos."*

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Os seus artigos de investigação serão:

- disponibilizados gratuitamente a toda a comunidade biomédica
- revistos por colegas e publicados imediatamente após a aceitação
- citados na PubMed e arquivados na PubMed Central
- seus – os direitos de autor continuam a pertencer-lhe

Submeta o seu texto aqui:

[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp) BioMedcentral

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009



## Comparação entre os testes de diagnóstico rápido e a microscopia para a malária na orientação do tratamento em ambulatório de doenças febris na Tanzânia: ensaio aleatorizado

Hugh Reyburn, Hilda Mbakilwa, Rose Mwangi, Ombeni Mwerinde, Raimos Olomi, Chris Drakeley e Christopher J M Whitty

*BMJ* 2007;334;403; originalmente publicado *online* 26 Jan. 2007;  
doi:10.1136/bmj.39073.496829.AE

---

Podem ser obtidos serviços e informações actualizados em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403>

---

*Estes incluem:*

**Referências** Este artigo cita 25 artigos, 5 dos quais podem ser acedidos gratuitamente em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#BIBL>  
17 artigos *online* que citam este artigo podem ser acedidos em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#otherarticles>

**Respostas rápidas** Foram publicadas 4 respostas rápidas a este artigo, às quais pode aceder gratuitamente em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#responses>  
Pode responder a este artigo em:  
<http://bmj.com/cgi/eletter-submit/334/7590/403>

**Serviço de alertas por e-mail** Receba alertas por e-mail gratuitos sempre que novos artigos citarem este artigo – subscreva na caixa localizada no lado superior esquerdo do artigo

---

**Colecções por tópico** Podem ser encontrados artigos sobre tópicos semelhantes nas seguintes colecções  
Doenças infecciosas (7503 artigos)  
Exames de diagnóstico clínico (3553 artigos)

---

**Notas**

---

Para requerer permissões, visite:  
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>  
Para encomendar reimpressões, visite:  
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>  
Para subscrever a *BMJ* visite:  
<http://resources.bmj.com/bmj/subscribers>

Cite este artigo do seguinte modo: BMJ, doi:10.1136/bmj.39073.496829.AE (publicado a 26 de Janeiro de 2007)

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

INVESTIGAÇÃO

## Comparação entre os testes de diagnóstico rápido e a microscopia para a malária na orientação do tratamento em ambulatório de doenças febris na Tanzânia: ensaio aleatorizado

Hugh Reyburn, professor clínico associado e líder do projecto,<sup>1</sup> Hilda Mbakilwa, profissional de saúde,<sup>2</sup> Rose Mwangi, cientista social,<sup>3</sup> Ombeni Mwerinde, bioestatístico e gestor de dados do projecto,<sup>3</sup> Raimos Olomi, professor de pediatria,<sup>4</sup> Chris Drakeley, professor associado e cientista sénior do projecto,<sup>1</sup> Christopher J M Whitty, professor de saúde internacional e coordenador do projecto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Doenças Infecciosas e Tropicais, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, e Programa Conjunto para a Malária, Moshi, Tanzânia

<sup>2</sup>Programa Conjunto para a Malária, Moshi, Tanzânia

<sup>3</sup>Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzânia, e Programa Conjunto para a Malária, Moshi, Tanzânia

<sup>4</sup>Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzânia

Enviar correspondência para: H Reyburn, Joint Malaria Programme, PO Box 2228, KCMC, Moshi, Tanzânia  
[hugh.reyburn@lshtm.ac.uk](mailto:hugh.reyburn@lshtm.ac.uk)

doi: 10.1136/bmj.39073.496829.AE

### RESUMO

**Objectivo** Comparar os testes de diagnóstico rápido (RDT) para a malária com os exames microscópicos de rotina na orientação das decisões de tratamento de pacientes febris.

**Desenho** Ensaio aleatorizado.

**Contexto** Departamentos de ambulatório no nordeste da Tanzânia com níveis variados de transmissão da malária.

**Participantes** 2416 pacientes para os quais foi solicitado um teste da malária.

**Intervenção** O pessoal recebeu formação sobre testes de diagnóstico rápido; os pacientes encaminhados para a realização de testes para a malária foram aleatorizados para o ensaio de diagnóstico rápido ou para o exame microscópico de rotina

**Principal medida de resultados** Proporção de pacientes com um exame negativo aos quais foi prescrito um medicamento para a malária.

**Resultados** Entre 7589 pacientes externos, 2425 (32%) foram encaminhados para realizar um teste para diagnóstico da malária. Dos 1204 pacientes aleatorizados para o exame microscópico, 1030 (86%) obtiveram um resultado negativo para a malária; 523 (51%) destes foram tratados com um medicamento para a malária. Dos 1193 pacientes aleatorizados para o teste de diagnóstico rápido, 1005 (84%) obtiveram um resultado negativo; 540 (54%) destes receberam tratamento para a malária (rácio de probabilidades 1,13, intervalo de confiança de 95% 0,95 a 1,34; P=0,18). As crianças com menos de 5 anos de idade com resultado negativo nos testes de diagnóstico rápido tiveram maior probabilidade de lhes ser prescrito um medicamento para a malária do que aquelas que obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina (P=0,003). Os pacientes com resultado negativo por qualquer um dos métodos tiveram maior probabilidade de lhe ser prescrito um antibiótico (rácio de probabilidades 6,42, 4,72 a 8,75; P<0,001). Mais de 90% das prescrições de medicamentos para a malária em contextos de transmissão reduzida e moderada destinaram-se a pacientes que obtiveram um resultado negativo num exame para a malária solicitado por um clínico.

**Conclusões** Apesar de ocorrerem muitos casos de erro na detecção da malária fora do sector oficial, dentro deste sector a malária é sobrediagnosticada em grande escala. Esta situação ameaça a sustentabilidade da distribuição da terapia combinada à base de artemisina, e potencia a não detecção de doenças bacterianas tratáveis. A utilização de exames de diagnóstico rápido, juntamente com formação básica para o pessoal clínico, não conduziu, por si só, a qualquer redução do sobretratamento para a malária. As intervenções para melhorar a gestão das doenças febris por parte dos clínicos são essenciais, mas não serão fáceis.

**Registo do ensaio** Ensaio clínico NCT00146796.

### INTRODUÇÃO

A malária é o diagnóstico singular mais comum na maioria dos países africanos,<sup>1</sup> mas a exactidão do diagnóstico clínico está limitada pela baixa especificidade dos sintomas e dos sinais de malária.<sup>2-4</sup> O tratamento presuntivo com medicamentos para a malária em caso de febre sem qualquer causa alternativa óbvia constitui uma prática comum, e os estudos sugerem que conduz a uma sobreutilização significativa de medicamentos para a malária em toda a África.<sup>5-9</sup> Este sobrediagnóstico da malária no sector oficial dos cuidados de saúde coexiste com o subdiagnóstico da malária na comunidade, o que resulta na disponibilização de medicamentos para a malária a pessoas que deles não carecem e na não disponibilização a crianças que deles carecem.

Com o aumento da resistência aos medicamentos para a malária mais antigos, é necessário utilizar medicamentos novos, embora mais dispendiosos, como a terapia combinada à base de artemisina que está agora a ser introduzida na maioria dos países africanos.<sup>10,11</sup> O custo destes medicamentos – até 10 vezes superior ao custo dos medicamentos para a malária actuais – constitui a sua maior limitação, e a distribuição a pessoas que deles carecem está provavelmente dependente de subsídios.<sup>12</sup> Esta situação pode tornar-se insustentável se a maioria dos medicamentos para a malária continuar a ser disponibilizada a pacientes que não têm malária. Se os pacientes com doença bacteriana, uma importante causa de morte evitável entre as crianças em África<sup>13,14</sup>, forem tratados como casos de malária poderão não receber o tratamento adequado.<sup>8</sup> Por conseguinte, a melhoria do diagnóstico das doenças febris agudas, de modo a permitir que os medicamentos para a malária sejam direccionados para os pacientes que deles carecem e procurar diagnósticos alternativos para as outras pessoas constitui uma prioridade de saúde pública em África.

Os testes de diagnóstico rápido têm um potencial considerável enquanto ferramenta para melhorar o diagnóstico da malária.<sup>15,16</sup> Vários testes disponíveis no mercado são sensíveis, específicos e estáveis em condições operacionais.<sup>17</sup> Apesar de a microscopia continuar a ser o padrão para o diagnóstico da malária, a sua exactidão em condições operacionais em África é muitas vezes reduzida, e os clínicos têm conhecimento deste facto.<sup>4</sup> Os resultados dos testes de diagnóstico rápido ficam rapidamente disponíveis, são menos susceptíveis ao risco teórico de serem falsamente negativos devido ao sequestro de parasitas, são visíveis para o prescriptor e para o paciente, e podem resultar num

## INVESTIGAÇÃO

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

maior respeito pelos resultados do exame. Os dados iniciais indicam que a eficácia em termos de custos dos exames de diagnóstico rápido é razoável numa era de medicamentos mais dispendiosos, tais como a terapia combinada à base de artemisina, e que a sua utilização pode resultar em poupanças significativas, principalmente em zonas de transmissão reduzida.<sup>18</sup> Por conseguinte, os programas de controlo da malária de diversos países, incluindo a Tanzânia, estão a considerar a distribuição, no âmbito da implementação da terapia combinada à base de artemisina, de testes de diagnóstico rápido no sistema oficial de cuidados de saúde. Apesar de existirem estudos bastante avançados sobre o desempenho técnico dos testes de diagnóstico rápido (sensibilidade, especificidade e estabilidade), até agora nenhum estudo procurou saber se a sua utilização conduz a uma alteração efectiva nas práticas de prescrição por comparação com os métodos de diagnóstico actuais, algo que é fundamental para a eficiência e eficácia em termos de custos da sua distribuição. Propusemo-nos a comparar os testes de diagnóstico rápido com os exames microscópicos de rotina na orientação das decisões de tratamento para pacientes febris em contextos de ambulatório no nordeste da Tanzânia.

**MÉTODOS**

Realizámos o estudo em três hospitais públicos típicos situados no nordeste da Tanzânia, cada um deles em zonas nas quais a transmissão de *Plasmodium falciparum* é muito reduzida, média a moderada e elevada (<1, 1–10, e >100 picadas infectadas/pessoa/ano). Faseámos o estudo para incluir a estação do pico de transmissão da malária em cada um dos locais. Nas zonas de transmissão reduzida a malária é sazonal, tendo o seu pico nos meses de Janeiro–Março; nas zonas de transmissão elevada, a malária é perene, tendo o seu pico nos meses de Junho–Agosto.<sup>19</sup> À semelhança do que sucede na maioria dos hospitais da África meridional, nos hospitais do estudo os cuidados ambulatoriais são em larga medida prestados por profissionais de saúde com três anos de formação clínica.

Convidámos o pessoal clínico a participar; todos eles concordaram e receberam formação concebida para igualar ou superar a formação que poderia ser oferecida por um programa nacional de controlo da malária. A formação incluiu a análise dos testes de diagnóstico rápido e, mais especificamente, do teste Paracheck (Orchid Pharmaceuticals), um teste específico para o *P. falciparum* (baseado na proteína II rica em histidina) recomendado pelo programa nacional de controlo da malária da Tanzânia que cumpre as normas da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico da malária e custa aproximadamente 0,7\$ (0,4£; 0,5€) por exame na Tanzânia.<sup>20 21</sup> Os formadores apresentaram estudos que demonstram que o teste Para-check tem uma sensibilidade de 94%–100% e uma especificidade de 89%–100% e realçaram as vantagens dos resultados visíveis dos testes, menos susceptíveis aos falsos negativos causados pelo sequestro de parasitas. Os formadores analisaram as directrizes nacionais tanzanianas de diagnóstico e tratamento da malária de modo a acentuar que os exames da malária devem conduzir à consideração de diagnósticos alternativos.<sup>21</sup>

Os testes de diagnóstico da malária foram disponibilizados gratuitamente durante o estudo, independentemente de os pacientes consentirem ou não no mesmo. Antes do ensaio, realizámos um estudo observacional de base para determinar o padrão do diagnóstico de rotina da malária. Consultámos as prescrições de todos os pacientes à saída da consulta externa e perguntámos-lhes se havia sido solicitada a realização de um exame de diagnóstico da malária. Relativamente aos pacientes encaminhados para realizar exames, registámos o resultado e a ulterior prescrição.

Foi recolhida uma lâmina de referência em simultâneo com a lâmina de rotina.

O critério para a participação no ensaio principal consistiu na decisão, por parte de um clínico, em solicitar a realização de um exame de diagnóstico da malária a um paciente de qualquer idade. Os únicos pacientes excluídos foram aqueles aos quais o clínico solicitou especificamente a realização de exames microscópicos ou que foram internados por doença grave. Os pacientes aos quais um clínico havia solicitado a realização de um exame de diagnóstico da malária foram convidados a participar. Nos casos em que os pacientes ou os seus tutores deram o seu consentimento informado procedeu-se ao registo normalizado dos antecedentes, ao que se seguiu a aleatorização para o teste de diagnóstico rápido ou para o exame de lâmina de sangue através de números aleatórios gerados por computador em blocos de 10; as distribuições, inseridas em envelopes opacos, foram abertas diante do paciente aquando do recrutamento. Todos os papéis tiveram de ser contabilizados.

O pessoal do laboratório da clínica realizou os testes de diagnóstico rápido, registou o seu resultado e entregou a tira do teste ao paciente para que o clínico procedesse à sua interpretação independente e ao seu registo na consulta de seguimento. Utilizámos os registos efectuados pelos clínicos na análise primária da prescrição. Os pacientes aleatorizados para o exame microscópico foram examinados de acordo com as práticas habituais do hospital, e os clínicos receberam os resultados do exame. Obtivemos uma lâmina de referência para posterior leitura dupla em ambos os braços. Dois técnicos de microscopia, desconhecedores da distribuição, aplicaram coloração de Giemsa às lâminas de referência e contaram os parasitas por cada 200 glóbulos brancos, tendo examinado 100 campos antes de declarar as lâminas como negativas. Tomámos uma terceira leitura dos resultados discordantes como definitiva.

Os membros do pessoal clínico, munidos do resultado do exame (teste de diagnóstico rápido ou exame de lâmina do hospital) analisaram os pacientes do estudo e tomaram as decisões clínicas que tiveram por adequadas. À medida que os pacientes foram saindo, o pessoal do estudo consultou as suas prescrições e registou-as como um registo objectivo das decisões dos clínicos.

**Cálculo do tamanho da amostra**

Delineámos o estudo para detectar uma redução de uma sobreprescrição estimada de 45% para uma sobreprescrição de 25% no braço do teste de diagnóstico rápido. Necessitávamos de 128 casos com resultados negativos no exame em cada braço para detectar esta redução com uma confiança de 95% e uma potência estatística de 90%. Estimando que a uma transmissão elevada, moderada e reduzida 40%, 70% e 90% dos casos teriam, respectivamente, um resultado negativo no exame de lâmina, e admitindo uma taxa de recusa de 25%, necessitaríamos de um total de 800, 457 e 356 casos nas três faixas de transmissão. Para evitar o possível viés entre os locais de uma tendência para a alteração da prática ao longo do tempo à medida que os funcionários dos serviços de saúde ficassem mais familiarizados e melhor informados sobre o teste de diagnóstico rápido, decidimos recrutar 800 casos em cada local.

**Análise estatística**

Introduzimos os dados no software Microsoft Access e procedemos à análise dos mesmos com o software Stata versão 9. Concluímos o plano analítico antes da análise. O resultado principal do estudo consistiu na proporção de pacientes em cada braço para os quais os clínicos solicitaram a realização de um exame de diagnóstico da malária, que receberam um resultado negativo e aos quais foi prescrito, ainda assim, um medicamento para a malária. Calculámos rácios de probabilidade não ajustados e, seguidamente, ajustámos os mesmos num modelo de regressão logística com os potenciais factores de confundimento de idade,

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

**Tabela 1 | Características de base dos pacientes aleatorizados para o exame de lâmina de sangue ou para o teste de diagnóstico rápido. Os valores são números (percentagens) salvo indicação em contrário**

Característica	Lâmina (n=1204)	Exame rápido (n=1193)
Mediana (IQR) de idade (anos)	11,4 (2-30)	7,3 (2-29)
Sexo feminino	679 (56)	668 (56)
Febre nas 48 horas anteriores	979 (81)	952 (80)
Tosse nas 48 horas anteriores	493 (41)	499 (42)
Utilização anterior de medicamentos para a malária para a doença actual	66 (5,5)	66 (5,5)
Menos de oito anos de educação*	888 (74)	876 (73)
Menos de uma hora de viagem até à clínica	698 (58)	685 (57)
Mediana (IQR) de dias de doença relatados	3 (2-4)	3 (2-4)

IQR = amplitude interquartil

\*Paciente ou mãe do paciente se o paciente tiver menos de 15 anos de idade.

**Tabela 2 | Pacientes com resultado negativo no exame que foram tratados com qualquer medicamento para a malária por método de exame da malária e faixa etária, estratificados por intensidade de transmissão de *Plasmodium falciparum***

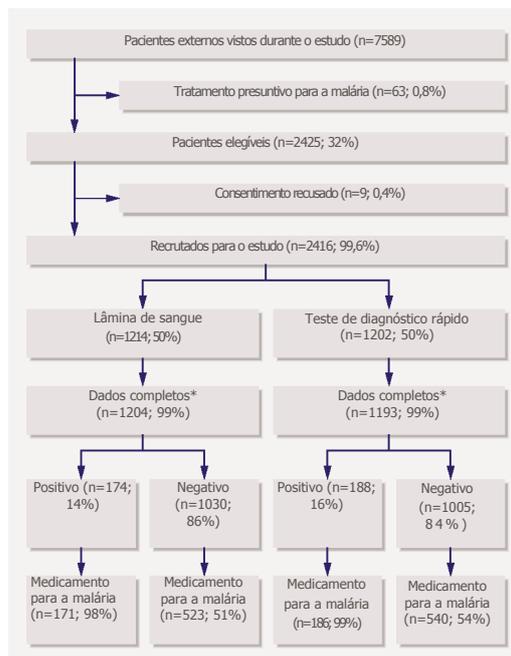
Faixa etária (anos)	Lâmina negativa		Teste de diagnóstico rápido negativo		Valor-p*
	N.º	N.º (%) que recebeu medicamento para a malária	N.º	N.º (%) que recebeu medicamento para a malária	
Transmissão reduzida					
<5	185	116 (63)	172	129 (75)	0,013
5-15	38	17 (45)	35	18 (51)	0,568
>15	193	94 (49)	194	86 (44)	0,388
Total	416	227 (55)	401	233 (58)	0,308
Transmissão reduzida a moderada					
<5	141	88 (62)	171	110 (64)	0,727
5-15	55	39 (71)	59	44 (75)	0,660
>15	171	103 (60)	156	88 (56)	0,484
Total	367	230 (63)	386	242 (63)	0,995
Transmissão elevada					
<5	88	20 (23)	78	32 (41)	0,012
5-15	29	14 (48)	25	9 (36)	0,364
>15	130	32 (25)	115	24 (21)	0,486
Total	247	66 (27)	218	65 (30)	0,459
Todos os locais					
<5	414	224 (54)	421	271 (64)	0,003
5-15	122	70 (57)	119	71 (60)	0,719
>15	494	229 (46)	465	198 (43)	0,240
Total	1030	523 (51)	1005	540 (54)	0,182

\*Significância estatística das associações em cada estrato avaliadas com modelo de regressão logística com interacção total que incluiu as interacções entre o tratamento e as variáveis indicadoras para cada estrato como covariáveis.

local do hospital, antecedentes de febre, antecedentes de tosse (utilizado como indicador de uma possível causa de doença não associada à malária) e a aglomeração nos locais em estudo. Realizámos mais análises por local em estudo e faixa etária. Os resultados secundários consistiram na proporção de pacientes febris aos quais foi disponibilizado um antibiótico por resultado de exame e as proporções dos pacientes aos quais foram correctamente prescritos medicamentos para a malária, definidos como os medicamentos para a malária disponibilizados aos pacientes com parasitas da malária identificados e não disponibilizados àqueles sem parasitas identificados na lâmina de investigação. Também utilizámos a lâmina de investigação para dupla leitura como padrão para calcular a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico rápido e da lâmina do hospital para cada local.

**RESULTADOS**

No estudo de base com a duração de um mês, foram realizadas 4081 consultas; 70 (1,7%) destas consultas resultaram num tratamento presuntivo para a malária, e 2011 (49,3%) resultaram num



**Fig. 1 | Total de pacientes que se apresentaram nas clínicas e pacientes recrutados para o estudo por resultado do exame de diagnóstico da malária e tratamento para a malária prescrito. Dados em falta de nove pacientes aleatorizados para o teste de diagnóstico rápido (oito com o resultado do exame em falta, um com a idade em falta) e dez pacientes aleatorizados para o exame de lâmina (nove com o resultado do exame em falta, um com a idade em falta).**

pedido de exame de lâmina para diagnóstico da malária. Para 1813 (90,2%) pacientes o exame de lâmina foi relatado como negativo, e 962 (53,1%) de entre estes receberam tratamento para a malária.

A intervenção decorreu de Janeiro a Agosto de 2005. De entre 7589 consultas, 63 pacientes (0,8%) receberam tratamento presuntivo para a malária e 2425 (32,0%) foram encaminhados para um exame para diagnóstico da malária, dos quais 2416 (99,6%) consentiram em participar e foram aleatorizados para o teste de diagnóstico rápido ou para o exame de lâmina de sangue (fig. 1). Os dados relativos a 19 (0,8%) dos pacientes estavam incompletos, sendo indicados os resultados referentes aos restantes 2397 casos. As características dos pacientes de cada braço eram semelhantes (tabela 1).

No total, a 523/1030 (50,8%) pacientes com resultado negativo no exame de lâmina do hospital e a 540/1005 (53,7%) pacientes com resultado negativo no teste de diagnóstico rápido foi prescrito um medicamento para a malária ( rácio de probabilidades 1,13, 95% intervalo de confiança 0,95 a 1,34; P=0,18). Os testes de diagnóstico rápido não revelaram vantagens em qualquer um dos contextos de transmissão (fig. 2); o rácio de probabilidades foi de 1,16 (0,88 a 1,52) no local de transmissão reduzida, 1,00 (0,76 a 1,35) no local de transmissão reduzida a moderada e 1,17 (0,78 a 1,75) no local de transmissão elevada. Constatámos uma tendência para um efeito da idade, já que as crianças com menos de 5 anos tinham maiores probabilidades de ser tratadas com um medicamento para a malária se obtivessem um resultado negativo no teste de diagnóstico rápido do que se obtivessem um resultado negativo num exame de lâmina de rotina (tabela 2). A proporção de pacientes com resultado negativo no exame que foram tratados com um medicamento para a malária não variou com a duração do ensaio, quer tenham efectuado o exame de lâmina de sangue ( rácio de probabilidades 0,99 (0,95 a 1,05) por semana de duração do ensaio), quer tenham efectuado o teste de diagnóstico rápido (1,02 (0,97 to 1,07) por semana).

INVESTIGAÇÃO

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

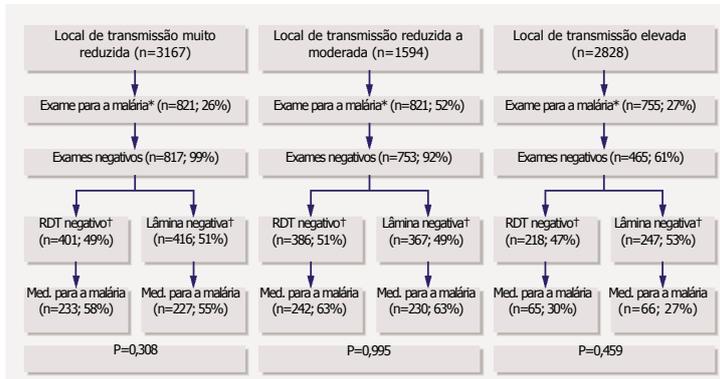


Fig. 2 | Pacientes que se apresentaram na clínica, resultados dos exames para diagnóstico da malária e tratamento para a malária prescrito em cada um dos locais em estudo. \*São exibidos os dados relativos aos casos com dados completos; 3, 3 e 13 casos apresentaram resultados incompletos nos locais de transmissão reduzida, reduzida a moderada e elevada, respectivamente. †Os resultados de exame positivos em hospitais situados em locais com níveis de transmissão reduzida, reduzida a moderada e elevada foram: teste de diagnóstico rápido 3, 15 e 168; lâmina de sangue 1, 53 e 168. À excepção de cinco pacientes, todos os pacientes com resultados positivos nos exames foram tratados com um medicamento para a malária; desconhece-se a razão da ausência de tratamento nos referidos cinco casos.

Utilizámos um modelo logístico para explorar as associações entre as características apresentadas e a prescrição de um medicamento para a malária a um paciente com um resultado de exame negativo. Os adultos e os pacientes com antecedentes de febre nas 48 horas anteriores tinham maiores probabilidades de lhes ser prescrito um medicamento para a malária, apesar de terem obtido um resultado negativo no exame; não encontramos qualquer associação significativa com o tipo de exame utilizado (tabela 3). Em 203/1063 (19,1%) dos casos nos quais foi disponibilizado tratamento para a malária com um resultado de exame negativo, o paciente não relatou antecedentes de febre.

Foram prescritos antibióticos a 51/362 (14,1%) pacientes com resultados positivos nos exames para a malária e a 1044/2035 (51,3%) com resultados negativos (rácio de probabilidades 6,42, 4,72 a 8,75; P<0,001); a diferença foi especialmente acentuada entre as crianças com menos de 5 anos de idade (16,8, 11,3 a 25,1; P<0,001) (tabela 4). A prescrição de um antibiótico não foi influenciada pelo método de exame: a 525/1030 (51,0%) dos pacientes com resultado negativo no exame de lâmina e 519/1005 (51,6%) pacientes com resultado negativo no teste de diagnóstico rápido foi prescrito um antibiótico (P=0,76), e a 308/414 (74,4%) crianças com menos de 5 anos de idade com resultado negativo no exame de lâmina e a 310/421 (73,6%) crianças com menos de 5 anos de idade com resultado negativo no teste de diagnóstico rápido foi prescrito um antibiótico (P=0,80).

Quando utilizámos os resultados das lâminas de investigação para leitura dupla como padrão, 269/1420 (18,9%) dos pacientes aos quais tinha sido prescrito um medicamento para a malária tinham parasitemia de *P. falciparum*, e nos locais de transmissão reduzida a moderada esta proporção caiu para 20/1004 (2,0%). Entre as crianças com menos de 5 anos de idade, 3/99 (3,0%) das que realizaram o teste de diagnóstico rápido tinham >2000 parasitas *P. falciparum* assexuados/ $\mu$ l na lâmina de investigação e não receberam um medicamento para a malária, por comparação com 4/72 (5,6%) no grupo que realizou o exame de lâmina do hospital (P=0,41). Se definirmos uma prescrição correcta de um medicamento para a malária como uma prescrição que é efectuada quando estão presentes parasitas nas lâminas de investigação e que não é efectuada quando os mesmos não estão presentes, 616/1193 (51,6%) dos pacientes aleatorizados para o teste de diagnóstico rápido e 606/1204 (50,3%) dos pacientes aleatorizados para um exame de lâmina tiveram uma

Tabela 3 | Probabilidades brutas e ajustadas de prescrição de um medicamento para a malária na presença de um resultado negativo no exame de diagnóstico da malária

	Brutas		Ajustadas*	
	Rácio de probabilidades (CI 95%)	Valor-p	Rácio de probabilidades (CI 95%)	Valor-p
Exame de diagnóstico				
Lâmina de sangue	1		1	
Teste rápido	1,13 (0,94 a 1,34)	0,182	1,11 (0,94 a 1,26)	0,128
Faixa etária (anos)				
<5	1		1	
5–15	0,97 (0,72 a 1,30)	0,829	1,01 (0,44 a 2,33)	0,978
>15	0,55 (0,46 a 0,67)	<0,001	0,60 (0,38 a 0,94)	0,025
Intensidade de transmissão				
Reduzida	1		1	
Reduzida-moderada	1,30 (1,07 a 1,60)	0,010	1,26 (1,20 a 1,31)	<0,001
Elevada	0,30 (0,24 a 0,39)	<0,001	0,28 (0,28 a 0,29)	<0,001
Febre nas 48 horas anteriores				
Não	1		1	
Sim	1,37 (1,11–1,69)	0,004	1,56 (1,48 a 1,64)	<0,001
Tosse nas 48 horas anteriores				
Não	1		1	
Sim	1,07 (0,90 a 1,28)	0,430	0,86 (0,72 a 1,05)	0,133

\*Modelo de regressão logística no qual a variável dependente foi a prescrição de um medicamento para a malária com um resultado negativo no exame para a malária (1) por comparação com a não prescrição de um medicamento para a malária (0); as variáveis independentes estão indicadas na tabela. Os erros-padrão para as probabilidades ajustadas têm em conta a aglomeração nos locais em estudo.

prescrição correcta de um medicamento para a malária (rácio de probabilidades 1,05, 0,90 a 1,12; P=0,524).

Comparámos os resultados do exame de lâmina do hospital e do teste de diagnóstico rápido com a lâmina de investigação para leitura dupla (tabela 5). No geral, os testes de diagnóstico rápido tiveram um bom desempenho (tanto em termos de sensibilidade como de especificidade) nas condições de campo. Contudo, em sete casos o resultado do teste de diagnóstico rápido foi negativo de acordo com o funcionário dos serviços de saúde prescriptor e com o assistente de laboratório mas a lâmina de investigação obteve um resultado positivo; em cinco destes casos a densidade de parasitas foi >5000 parasitas *P. falciparum*/l. Em dois casos foram detectadas espécies não *falciparum*. Os resultados dos exames de lâmina realizados no laboratório do hospital foram menos sensíveis do que os testes de diagnóstico rápido (71,3% contra 95,4%) e 39 casos com lâmina de referência positiva foram considerados como negativos pelo laboratório do hospital; em 13 de entre estes, a densidade de parasitas foi >5000/l. A concordância entre o funcionário dos serviços de saúde e o assistente laboratorial na interpretação do resultado do teste de diagnóstico rápido foi elevada ( $\kappa=0,913$ ); 4/996 (0,4%) dos testes de diagnóstico rápido foram considerados negativos pelo funcionário dos serviços de saúde e positivos pelo assistente laboratorial, e 22/1014 (2,2%) foram considerados positivos pelo funcionário dos serviços de saúde e negativos pelo assistente laboratorial.

DISCUSSÃO

A malária é o diagnóstico singular mais comum na maioria dos hospitais em África e consome uma proporção considerável dos recursos disponíveis. Numa era

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

de medicamentos baratos e virtualmente ilimitados para a malária, a política para o tratamento da malária assumiu ser mais seguro tratar vários casos de doença febril não associada à malária com um medicamento para a malária do que falhar um caso verdadeiro. O nosso estudo demonstra que esta política está associada a elevados níveis de sobreutilização de medicamentos para a malária, especialmente em contextos de transmissão reduzida a moderada, onde vive uma proporção significativa das pessoas dos países africanos endémicos de malária.<sup>22</sup> Os clínicos solicitaram frequentemente a realização de exames, mas prestaram pouca atenção aos resultados negativos, independentemente da intensidade de transmissão. No local de transmissão reduzida, menos de 1% dos pacientes tratados com um medicamento para a malária tinham parasitas da malária no seu sangue.

**Impacto do sobrediagnóstico na eficácia em termos de custos**

O potencial impacto deste nível de sobreprescrição é considerável. É quase certo que estão a ser ignorados números substanciais de casos potencialmente fatais de doença febril tratável com antibióticos pouco dispendiosos.<sup>23</sup> O sobrediagnóstico da malária a uma escala destas também ameaça a sustentabilidade da distribuição do tratamento combinado à base de artemisina. Estes medicamentos altamente eficazes são essenciais na África oriental, onde os tratamentos alternativos estão a falhar, mas são consideravelmente mais dispendiosos do que a actual monoterapia e dependem de subsídios do Fundo Global e de outras organizações para poderem chegar até aos grupos mais pobres que são mais vulneráveis à malária.<sup>24</sup> A sustentabilidade do subsídio para a terapia combinada à base de artemisina, que é essencial para combater a malária em África, apenas será possível se este regime for considerado eficaz em termos de custos. Estes medicamentos são eficazes em termos de custos se forem utilizados para a malária em zonas onde outros medicamentos tenham fracassado, mas isto depende da sua utilização em crianças que tenham efectivamente malária, já que a eficácia de custos desaparece rapidamente quando os erros de diagnóstico atingem níveis

elevados.<sup>25</sup> Reconhecendo a importância cada vez maior da exactidão dos diagnósticos numa era de prevalência da terapia combinada à base de artemisina, os governos, encorajados pela opinião dos peritos, têm efectuado encomendas substanciais de testes de diagnóstico rápido para orientar o tratamento das doenças febris. Apesar de os testes de diagnóstico rápido serem, num contexto hospitalar, significativamente mais dispendiosos do que os exames microscópicos, são potencialmente eficazes em termos de custos, mas apenas se os clínicos que os utilizarem actuarem com base no resultado.<sup>26</sup>

É prioritário encontrar formas realistas de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde nos hospitais africanos.<sup>27</sup> Apesar de a literatura sobre a melhoria das práticas de prescrição nos países desenvolvidos ser extensa, uma recente análise da OMS identificou apenas 36 ensaios sobre as estratégias para melhorar os comportamentos de prescrição em países em desenvolvimento, seis dos quais incluíam a prescrição de medicamentos para a malária como principal resultado.<sup>28</sup> A melhoria do diagnóstico das doenças febris é essencial, mas não será fácil. Em primeiro lugar, depende da introdução de melhoramentos nos meios de diagnóstico, de modo a que os clínicos possam confiar nos exames de diagnóstico, mas também depende da alteração de comportamentos de diagnóstico existentes há longa data. A limitação dos recursos dificulta a realização de ambos os objectivos, mas a experiência com a alteração dos comportamentos de prescrição de antibióticos na Europa sugere que, de entre os dois objectivos acima referidos, o mais difícil será encorajar a alteração dos comportamentos dos clínicos.

Os desafios que os laboratórios de diagnóstico africanos enfrentam, que incluem microscópios defeituosos, falhas no abastecimento de energia eléctrica, consumíveis de pouca qualidade e tempo limitado para examinar as lâminas, são bem conhecidos.<sup>29</sup> A melhoria dos laboratórios hospitalares ao ponto de os seus resultados serem tão exactos quanto um teste de diagnóstico rápido não é simples nem fácil de sustentar.<sup>30</sup> Os testes de diagnóstico rápido são a única nova ferramenta disponível para melhorar o diagnóstico da malária tanto no sector oficial como nos locais onde o diagnóstico seja actualmente

Tabela 4 | Prescrição de qualquer antibiótico a pacientes com exames da malária positivos ou negativos por faixa etária

Faixa etária (anos)	Exame positivo		Exame negativo			
	N.º	N.º (%) recebeu antibiótico	Medicamento para a malária		Sem medicamento para a malária	
			N.º	N.º (%) recebeu antibiótico	N.º	N.º (%) recebeu antibiótico
<5	228	33 (14)	495	365 (74)	340	253 (74)
5–15	50	7 (14)	141	49 (35)	100	55 (55)
>15	84	11 (13)	427	143 (33)	532	179 (34)
Total	362	51 (14)	1063	557 (52)	972	487 (50)

Tabela 5 | Sensibilidade, especificidade e valores predictivos do teste de diagnóstico rápido ou do exame de lâmina de sangue de rotina por comparação com os resultados do exame da lâmina de investigação

	Lâmina de investigação*		Sensibilidade (%) (CI 95%)	Especificidade (%) (CI 95%)	Valor predictivo negativo (%)	Valor predictivo positivo (%)
	Positivo	Negativo				
Teste de diagnóstico rápido†						
Positivo	146	42	95,4 (94,2 a 96,6)	95,9 (94,8 a 97,0)	99,3	77,7
Negativo	7‡	985				
Lâmina do hospital						
Positiva	97	77	71,3 (68,8 a 73,9)	92,8 (91,3 a 94,3)	96,2	55,8
Negativa	39§	991				

\*Os resultados do exame de lâmina são positivos ou negativos para quaisquer parasitas *Plasmodium falciparum* assexuados; além disso, duas das lâminas tiveram um resultado positivo para parasitas *P. malariae* assexuados.

†Resultado positivo atribuído pelo técnico laboratorial ou pelo funcionário dos serviços de saúde prescritor.

‡As densidades de parasitas/l foram <1000, 0; 1000–4999, 2; 5000–100 000, 2; >100 000, 3.

§As densidades de parasitas/l foram <1000, 15; 1000–4999, 11; 5000–100 000, 8; >100 000, 5.

## INVESTIGAÇÃO

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009

sindrómico, e têm um potencial considerável para melhorar o diagnóstico. Neste estudo, os testes de diagnóstico rápido foram mais exactos do que os exames de lâmina de rotina, e tanto os pacientes como os clínicos referiram gostar deles. Contudo, a sua inserção nos cuidados de rotina, a título gratuito e após ser ministrada formação selectiva, não teve qualquer impacto sobre a sobreutilização de medicamentos para a malária. Suportar o custo de um exame e, seguidamente, prescrever tratamentos para a malária a pacientes com um resultado negativo representa o pior resultado possível em termos económicos. É provável que a distribuição de testes de diagnóstico rápido ou de qualquer outro exame de diagnóstico para promover a sustentabilidade da terapia combinada à base de artemisina em África venha a fracassar se não forem encontradas formas de introduzir alterações substanciais nos actuais comportamentos em matéria de prescrição.

Apesar de os resultados dos testes de diagnóstico rápido e dos exames de lâmina terem sido igualmente desapontantes como factores orientadores do tratamento da malária, o facto de ambos terem aparentemente influenciado a decisão de prescrever antibióticos é potencialmente encorajador atendendo à consciência crescente sobre a importância das doenças bacterianas como causa de mortalidade em bebés e crianças.<sup>23</sup> Porém, os clínicos demonstraram uma elevada propensão para, perante um resultado positivo num exame para a malária, apenas receitar medicamentos para a malária; este comportamento nem sempre é adequado, já que a infecção dupla ocorre em todas as idades.

#### Potenciais limitações dos testes de diagnóstico rápido e deste estudo

Os actuais testes de diagnóstico rápido têm limitações. Neste estudo foram observados resultados negativos falsos em pacientes com contagens elevadas de parasitas, mas não pudemos determinar se esta situação se deveu ao facto de o teste ter sido realizado incorrectamente ou a limitações técnicas do próprio teste. Os possíveis problemas técnicos incluem a eliminação de genes HRP-2 em certos parasitas<sup>31</sup>, a “inundação” dos locais de captura de antígenos e defeitos na membrana do dispositivo (Anthony Moody, comunicação pessoal, 2006). Isto vem sustentar o receio legítimo de que em zonas com níveis muito elevados de transmissão da malária a não prescrição de medicamentos para a malária a crianças com menos de 5 anos de idade com doença febril possa ser perigosa, mesmo perante testes com resultado negativo, se bem que nos casos em que os clínicos pretendam prescrever o tratamento independentemente do resultado não faz sentido pedir a realização de um teste. Noutros contextos epidemiológicos e faixas etárias, o valor predictivo negativo dos testes será excelente e os riscos de não prescrever medicamentos para a malária a pacientes com testes negativos será mínimo.

Existem três razões pelas quais este ensaio poderá não reflectir a realidade no resto de África e pode erroneamente conduzir à ideia de que a distribuição de testes de diagnóstico rápido sem a execução de outras intervenções de vulto produzirá um efeito limitado. Em primeiro lugar, os prescritores podem ter alterado as suas práticas normais em resultado do estudo (efeito de Hawthorne); porém, a ser verdade, é mais provável que o estudo os encorajasse a seguir a política nacional e a ter em conta os resultados dos testes. Em segundo lugar, os níveis de sobrediagnóstico foram atípicos, mas todas as provas disponíveis indicam que os resultados de sobrediagnóstico são totalmente típicos dos hospitais de todo o continente<sup>5-9</sup>; estes são hospitais bem geridos, sob a tutela do governo, situados numa zona estável e com pessoal que recebeu a formação habitual para prestadores de cuidados de saúde em África. Em terceiro lugar, a formação ministrada no ensaio não foi adequada, mas uma vez que foi consideravelmente mais intensiva e ajustada ao contexto individual do que teria sido possível numa iniciativa nacional, parece-nos pouco provável que possa ter conduzido a viés contra os testes de diagnóstico rápido. O facto de os testes de diagnóstico rápido serem uma tecnologia introduzida recentemente pode ter afectado positivamente ou negativamente a sua utilização, mas constatámos que a tendência para respeitar os testes de diagnóstico rápido não variou durante o período do ensaio.

A distribuição de medicamentos para a malária mais dispendiosos pode conduzir a alterações comportamentais, pelo que, em teoria, os resultados deste ensaio não reflectirão o que irá suceder se os clínicos prescreverem terapia combinada à base de artemisina. Contudo, para os clínicos e pacientes o custo da terapia combinada à base de artemisina subsidiada a nível central será o mesmo que o custo dos medicamentos actuais, pelo que parece pouco provável que o custo possa, por si só, conduzir a alterações comportamentais acentuadas. O estudo reflecte o comportamento num contexto hospitalar, e uma grande proporção das doenças febris (muitas vezes, a grande maioria) é tratada fora do hospital ou não é tratada de todo; um dos paradoxos do tratamento da malária em toda a África é o de que ao mesmo tempo que uma elevada proporção dos pacientes que recebem medicamentos para a malária não tem malária, uma proporção significativa (e muitas vezes a maioria) daqueles que têm malária não recebe um medicamento para a malária.<sup>32</sup>

#### É possível mudar o comportamento?

Os testes de diagnóstico rápido poderiam, caso orientassem os resultados, produzir um impacto significativo sobre a gestão da malária em África.<sup>33</sup> Este ensaio demonstra que a disponibilização de ferramentas de diagnóstico rápidas e fiáveis, juntamente com formação básica, pode, caso não seja acompanhada por outras medidas, produzir um impacto reduzido sobre a sobreutilização de medicamentos para a malária. A combinação entre o tratamento combinado à base de artemisina e os testes de diagnóstico rápido representa uma oportunidade importante para reduzir o peso da mortalidade causada pela malária em África e para melhorar o tratamento das doenças bacterianas. É necessário dar prioridade à compreensão dos motivos para o hábito de sobreprescrever medicamentos para a malária e, posteriormente, à alteração desses hábitos, para permitir realizar os potenciais benefícios da terapia combinada à base de artemisina – é pouco provável que tal seja possível recorrendo apenas a soluções meramente técnicas. Os nossos resultados indicam ser necessário identificar e implementar urgentemente formas mais eficazes de melhorar a utilização de tratamentos com medicamentos para a malária e com antibióticos em África.

Agradecemos a todos os pacientes e pessoal dos locais em estudo pelo seu apoio e participação. Alan Minja, Kereja Mlay e Rajabu Malahiyo foram membros do pessoal hospitalar que desempenharam um papel essencial. Anna Mtei, Emmanuel Mwakasungula, Lilian Ngowi, Boniface Njau, Yustina Mushi, Happiness Manaso, Mary Urío e Nico Funga recolheram os dados sobre os pacientes externos. Kini Chonya e Jan Ostermann prestaram assistência na análise dos dados. Magdalena Massawe, James Kalabashanga e Hatibu Athumani procederam à leitura dos esfregaços de sangue de investigação. Este estudo foi realizado no âmbito do Programa Conjunto para a Malária no nordeste da Tanzânia.

**Contribuições dos autores:** HR, CD e CJMW conceberam o ensaio, com a ajuda de RO. HR foi o líder do projecto. HM, RM e OM lideraram a equipa do ensaio, e CD dirigiu os aspectos laboratoriais. HR e CJMW redigiram o artigo, com o contributo de todos os autores. HR é o garante.

**Financiamento:** Este estudo foi patrocinado pela Gates Malaria Partnership, com o financiamento da Bill and Melinda Gates Foundation. Os patrocinadores não tiveram qualquer papel na concepção, condução ou análise do estudo.

**Conflitos de interesses:** Nenhum declarado.

**Aprovação ética:** Comissões de ética do Instituto Nacional de Investigação Médica, da Tanzânia, e da London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 14 de Abril de 2009**Q QUE JÁ SE SABE SOBRE ESTE TÓPICO**

É frequente ocorrerem falhas na deteção da malária na comunidade; porém, simultaneamente, o sobrediagnóstico da malária é generalizado em África. Os testes de diagnóstico rápido são sensíveis e específicos para a malária *falciparum*, e podem ser eficazes em termos de custos se a sua utilização orientar as decisões de tratamento.

**Q QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO**

Nas zonas com níveis reduzidos ou moderados de transmissão da malária observa-se um sobrediagnóstico em larga escala da malária entre os pacientes externos dos hospitais, sendo os resultados dos exames microscópicos muitas vezes ignorados. A distribuição de testes de diagnóstico rápido para a malária, juntamente com formação básica, não produziu qualquer efeito sobre o sobrediagnóstico da malária nos pacientes febris.

- 1 Organização Mundial de Saúde. UNICEF. *The Africa malaria report 2003*. Genebra: OMS, 2003:70–112. (WHO/CDS/MAL/2003.1093 ed.)
- 2 Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health* 2002;7:45–52.
- 3 Kallander K, Nsungwa-Sabiiti J, Peterson S. Symptom overlap for malaria and pneumonia – policy implications for home management strategies. *Acta Trop* 2004;90:211–4.
- 4 Mwangi TW, Mohammed M, Dayo H, Snow RW, Marsh K. Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Trop Med Int Health* 2005;10:530–6.
- 5 Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I. Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable. *Lancet* 2004;364:1896–8.
- 6 Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T. Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia? *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:1024–30.
- 7 Makani J, Matuja W, Liyombo E, Snow RW, Marsh K, Warrell DA. Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: implications and clinical description. *QJM* 2003;96:355–62.
- 8 Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ* 2004;329:1212.
- 9 Zurovac D, Midia B, Ochola SA, English M, Snow RW. Microscopy and outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya. *Trop Med Int Health* 2006;11:432–40.
- 10 Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, Hallett R, Ahmed J, Drakeley C, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet* 2005;365:1474–80.
- 11 White NJ, Nosten F, Looareesuwan S, Watkins WM, Marsh K, Snow RW, et al. Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999;353:1965–7.
- 12 Fundo Global. Global Fund on Malaria Treatments: Fundo Global, 2006. [www.theglobalfund.org/en/about/publications/](http://www.theglobalfund.org/en/about/publications/).
- 13 Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, et al. Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* 2005;352:39–47.
- 14 Brent AJ, Ahmed I, Ndiritu M, Lewa P, Ngetsa C, Lowe B, et al. Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet* 2006;367:482–8.
- 15 Organização Mundial de Saúde. *The use of malaria rapid diagnostic tests*. 2.ª ed. Genebra: OMS, 2006. (WHO-TDR/WHO-WPRO 2006.)
- 16 Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Not Rev Microbiol* 2006;4:682–95.
- 17 Murray CK, Bell D, Gasser RA, Wongsrichanalai C. Rapid diagnostic testing for malaria. *Trop Med Int Health* 2003;8:876–83.
- 18 Coleman PG, Goodman C, Mills A, Morrell C, Shillcut S, Yeung SM. When are confirmed malaria diagnosis cost-effective? [resposta electrónica a Barnish G et al. Newer drug combinations for malaria] *BMJ* 2004. [www.bmj.com/cgi/eletters/328/7455/1511#68084](http://www.bmj.com/cgi/eletters/328/7455/1511#68084).
- 19 Drakeley CJ, Carneiro I, Reyburn H, Malima R, Lusingu JP, Cox J, et al. Altitude-dependent and -independent variations in Plasmodium falciparum prevalence in northeastern Tanzania. *J Infect Dis* 2005;191:1589–98.
- 20 Proux S, Hkijijareon L, Ngamgonkiri C, McConnell S, Nosten F. Paracheck-Pf: a new, inexpensive and reliable rapid test for P. falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2001;6:99–101.
- 21 Ministério da Saúde, Tanzânia. *National guidelines for malaria diagnosis and treatment*. 1.ª ed. República Unida da Tanzânia: Ministério da Saúde, 2000:41.
- 22 Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW. Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. *Not Rev Microbiol* 2005;3:81–90.
- 23 Berkley JA, Maitland K, Mwangi I, Ngetsa C, Mwarumba S, Lowe BS, et al. Use of clinical syndromes to target antibiotic prescribing in seriously ill children in malaria endemic area: observational study. *BMJ* 2005;330:995.
- 24 Wiseman V, Onwujekwe O, Matovu F, Mutabingwa TK, Whitty CJM. Differences in willingness to pay for artemisinin-based combinations or monotherapy: experiences from the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ* 2005;83:845–52.
- 25 Wiseman V, Kim M, Mutabingwa TK, Whitty CJM. Cost-effectiveness study of three antimalarial drug combinations in Tanzania. *PLoS Med* 2006;3:e373.
- 26 Lubell Y, Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Chonya K, Whitty CJM, et al. The cost-effectiveness of parasitological diagnosis for malaria-suspected patients in an era of combination therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007 (no prelo).
- 27 English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, et al. Delivery of paediatric care at the first-referral level in Kenya. *Lancet* 2004;364:1622–9.
- 28 Organização Mundial de Saúde. *Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries*. Genebra: OMS, 2001. (WHO/CDS/CSR/DSR/2001.9.)
- 29 Mundy C, Ngwira M, Kadeweke G, Bates I, Squire SB, Gilks CF. Evaluation of microscope condition in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:583–4.
- 30 Bates I, Bekoe V, Asamoah-Adu A. Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana. *Malar J* 2004;3:38.
- 31 Baker J, McCarthy J, Gatton M, Kyle DE, Belizario V, Luchavez J, et al. Genetic diversity of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. *J Infect Dis* 2005;192:870–7.
- 32 Patrick Kachur S, Schulden J, Goodman CA, Kassala H, Elling BF, Khatib RA, et al. Prevalence of malaria parasitemia among clients seeking treatment for fever or malaria at drug stores in rural Tanzania 2004. *Trop Med Int Health* 2006;11:441–51.
- 33 Rafael ME, Taylor T, Magill A, Lim Y-L, Girosi F, Allan R. Reducing the burden of childhood malaria in Africa: the role of improved diagnostics. *Nature* 2006;444(supl. 1):39–48.

Aceite: 13 de Dezembro de 2006

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 26 de Maio de 2006



## Sobrediagnóstico da malária em pacientes com doença febril grave na Tanzânia: um estudo prospectivo

Hugh Reyburn, Redempta Mbatia, Chris Drakeley, Ilona Carneiro, Emmanuel Mwakasungula, Ombeni Mwerinde, Kapalala Saganda, John Shao, Andrew Kitua, Raimos Olomi, Brian M Greenwood e Christopher J M Whitty

BMJ 2004;329:1212-; originalmente publicado *online* 12 Nov. 2004;  
doi:10.1136/bmj.38251.658229.55

---

Podem ser obtidos serviços e informações actualizados em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212>

---

*Estes incluem:*

**Referências** Este artigo cita 16 artigos, 3 dos quais podem ser acedidos gratuitamente em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#BIBL>

5 artigos *online* que citam este artigo podem ser acedidos em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#otherarticles>

**Respostas rápidas** Foram publicadas 4 respostas rápidas a este artigo, às quais pode aceder gratuitamente em:  
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#responses>

Pode responder a este artigo em:  
<http://bmj.com/cgi/eletter-submit/329/7476/1212>

**Serviço de alertas por e-mail** Receba alertas por e-mail gratuitos sempre que novos artigos citarem este artigo – subscreva na caixa localizada no lado superior esquerdo do artigo

---

**Colecções por tópico** Podem ser encontrados artigos sobre tópicos semelhantes nas seguintes colecções

Exames de diagnóstico (364 artigos)  
Outras doenças infecciosas (1500 artigos)  
Saúde global (1563 artigos)

---

### Notas

---

Para solicitar reimpressões deste artigo visite:  
<http://www.bmjournals.com/cgi/reprintform>

Para subscrever a BMJ visite:  
<http://bmj.bmjournals.com/subscriptions/subscribe.shtml>

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 26 de Maio de 2006

Cite este artigo do seguinte modo: BMJ, doi:10.1136/bmj.38251.658229.55 (publicado a 12 de Novembro de 2004)

## Artigos

### Sobrediagnóstico da malária em pacientes com doença febril grave na Tanzânia: um estudo prospectivo

Hugh Reyburn, Redempta Mbatia, Chris Drakeley, Ilona Carneiro, Emmanuel Mwakasungula, Ombeni Mwerinde, Kapalala Saganda, John Shao, Andrew Kitua, Raimos Olomi, Brian M Greenwood e Christopher J M Whitty

#### Resumo

**Objectivo** Estudar o diagnóstico e os resultados dos internamentos hospitalares de pessoas com o diagnóstico de malária grave em zonas com diferentes intensidades de transmissão da malária.

**Desenho** Estudo observacional prospectivo de crianças e adultos durante um ano.

**Contexto** 10 hospitais no nordeste da Tanzânia.

**Participantes** 17 313 pacientes foram sujeitos a internamento hospitalar; de entre estes, 4474 (2851 crianças com menos de 5 anos de idade) cumpriram os critérios para doença grave.

**Principal medida de resultados** Detalhes do tratamento administrado e resultado. Medição das altitudes de residência (um indicador indirecto da intensidade de transmissão) com um sistema de posicionamento global.

**Resultados** Os exames microscópicos de esfregaços de sangue demonstraram que 2062 (46,1%) das pessoas que receberam tratamento para a malária tinham *Plasmodium falciparum* (resultado positivo no exame de lâmina). A proporção de casos de resultado positivo no exame de lâmina diminuiu com o aumento da idade e com o aumento da altitude da residência. De entre 1086 pacientes com idade  $\geq 5$  anos que viviam a uma altitude superior a 600 metros, apenas 338 (31,1%) tiveram resultado positivo no exame de lâmina, enquanto das crianças com idade  $< 5$  anos que viviam em zonas de transmissão intensa ( $< 600$  metros) a maioria (958/1392, 68,8%) teve resultado positivo no exame de lâmina. De entre 2375 pessoas com resultado negativo no exame de lâmina, 1571 (66,1%) não foram tratadas com antibióticos e, de entre essas, 120 (7,6%) morreram. A taxa de mortalidade entre os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina foi superior (292/2412, 12,1%) do que a taxa de mortalidade entre os pacientes com resultado positivo no exame de lâmina (142/2062, 6,9%) ( $P < 0,001$ ). As dificuldades respiratórias e a alteração da consciência foram os preditores mais fortes da mortalidade nos pacientes com resultados positivos e negativos nos exames de lâmina e nos adultos e crianças.

**Conclusões** Na Tanzânia, a malária é comumente sobrediagnosticada nas pessoas que apresentam doença febril grave, especialmente nas pessoas que vivem em zonas com níveis de transmissão reduzidos a moderados e nos adultos. Isto está associado ao não tratamento das causas alternativas de infecção grave. O diagnóstico tem de ser melhorado e o tratamento sintomático tem de ser considerado. Os dados hospitalares de rotina podem sobrestimar a mortalidade por malária em mais do dobro.

#### Introdução

No ano 2000, cerca de 42% dos diagnósticos hospitalares e 32% das mortes hospitalares na Tanzânia foram atribuídos à malária,<sup>1</sup> um valor que é típico entre os países africanos onde a malária é endémica.<sup>2</sup> Apesar desta estatística surpreendente, pouco se sabe sobre a exactidão dos diagnósticos hospitalares ou sobre a adequação do tratamento. Um estudo realizado recentemente na Tanzânia concluiu que de entre 75 adultos diagnosticados com malária cerebral e que receberam tratamento para essa doença num hospital académico, apenas dois cumpriam os critérios da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico,<sup>3</sup> e dois estudos que foram realizados a hospitais distritais em África identificaram diversos problemas com a organização e planeamento dos cuidados.<sup>4,5</sup>

Atendendo à elevada proporção de internamentos atribuídos à malária, o sobrediagnóstico da malária e o conseqüente abandono dos diagnósticos alternativos podem conduzir a situações de morbidez e mortalidade evitáveis. Além disso, o sobrediagnóstico sobrecarrega os serviços de saúde com custos que os mesmos não estão em condições de sustentar.<sup>6</sup> Os dados hospitalares pouco fiáveis prejudicam o planeamento dos serviços de saúde e impossibilitam a avaliação dos progressos alcançados no sentido da realização de objectivos como os que foram estabelecidos pela iniciativa Fazer Recuar a Malária. O alastramento da resistência aos medicamentos traz consigo a necessidade de transitar para a utilização de medicamentos consideravelmente mais dispendiosos. Contudo, se uma grande parte das pessoas que recebem tratamento para a malária não tiver a doença, tal irá aumentar substancialmente os custos da mudança.

A exactidão dos diagnósticos hospitalares da malária depende possivelmente da probabilidade epidemiológica da doença (definida pela intensidade da transmissão da malária e pela idade dos pacientes) e é importante, já que a maioria da população da África subsariana vive em zonas de transmissão reduzida ou moderada de malária.<sup>7</sup> Examinámos prospectivamente durante um ano, em 10 hospitais que cobrem zonas com diversas intensidades de transmissão, o diagnóstico e desfecho relativamente a todos os pacientes que foram internados e receberam tratamento para malária grave ou com potenciais complicações. A decisão, por parte do clínico, de internar um paciente para receber tratamento para a malária definiu os pacientes elegíveis para inclusão no estudo.

#### Métodos

O estudo foi realizado no nordeste da Tanzânia, uma zona caracterizada pelas montanhas do Arco Oriental, com uma altitude povoada que oscila entre o nível do mar e aproximadamente 1800 metros. Nesta zona, a altitude tem demonstrado ser um indicador indirecto válido da intensidade da transmissão da malária<sup>8</sup>, com taxas de inoculação de 300 picadas infecciosas por ano na planície costeira, 30 a uma altitude de 930 metros, e  $< 1$  acima dos 1500 metros.

Escolhemos hospitais que prestavam um serviço bem organizado e que tinham pessoal com formação disposto a participar, o que é representativo da maioria dos hospitais públicos da zona. Seis dos hospitais eram hospitais distritais situados em terras altas, a altitudes que oscilavam entre os 940 e os 1450 metros, dois (um hospital regional e um hospital para encaminhamento) serviam uma área semiurbana de 200.000 pessoas a uma altitude de 900–970 metros e outros dois eram hospitais distritais situados na planície costeira, a 320 e 198 metros de altitude, respectivamente.

O estudo foi realizado em nove infraestruturas hospitalares, de 16 de Fevereiro de 2002 a 15 de Fevereiro de 2003, com a introdução de um hospital adicional durante seis meses (a partir de 15 de Agosto de 2002). Devido ao elevado número de internamentos no hospital distrital situado a mais baixa altitude, os pacientes com idades  $< 13$  anos foram recrutados em dias alternativos (ou seja, uma amostra de 50% dos internamentos pediátricos). Nos três hospitais de maior movimento

Artigos

o pessoal de investigação instalou a sua base na ala pediátrica, visitando as outras alas duas a três vezes por dia. Nos restantes sete hospitais distritais, um clínico dedicado e uma equipa de funcionários clínicos e laboratoriais de cada hospital procedeu à recolha de dados no decurso do seu trabalho normal, sendo apoiados pela visita, duas vezes por semana, de um clínico do projecto.

Foram elegíveis para o estudo todos os pacientes internados para o tratamento da malária. Após os pacientes (ou os respectivos pais) darem o seu consentimento informado, os investigadores recolheram, para cada um dos casos, dados sobre a idade, sexo e aldeia de residência. Os pacientes foram avaliados para identificar doenças potencialmente graves com base nos critérios da OMS para a malária grave<sup>9</sup>, com a adição de anemia moderada. Os critérios incluíram < 80 g/l de hemoglobina (HaemoCue AB Angelhom), incapacidade de beber ou sugar (observada), incapacidade de ficar sentado sem apoio entre os pacientes com idade > 1 ano, incapacidade de localizar a dor nos pacientes com idade > 1 ano, confusão nos pacientes com idade > 5 anos, retração na região torácica inferior ou respiração profunda e icterícia. Na presença de qualquer um destes sintomas, o investigador registou igualmente a temperatura axilar, o padrão e a frequência da respiração e a pontuação de coma de Blantyre.<sup>10</sup> Procedeu-se à medição dos níveis de glicose no sangue (AccuCheck Active, Roche Diagnostics) nos casos em que a pontuação de coma de Blantyre fosse < 5. Uma vez que os métodos de coloração variavam entre os hospitais, foi recolhido um esfregaço de sangue em separado ("lâmina de investigação") em acréscimo à lâmina do hospital, apesar de apenas a lâmina do hospital ser utilizada na prestação de cuidados ao paciente. O desfecho e o tratamento recebido foram registados no momento da alta hospitalar ou do óbito.

O pessoal do laboratório de investigação aplicou coloração de Giemsa às lâminas de sangue e contou o número de parasitas *Plasmodium falciparum* assexuados por 200 leucócitos. A lâmina era considerada negativa se não fossem encontrados parasitas após o exame de 100 campos de grande ampliação. Todas as lâminas foram lidas duas vezes de forma independente por técnicos de microscopia que desconheciam os outros dados. As lâminas discordantes foram lidas uma terceira vez. O resultado da maioria foi aceite em caso de discrepância no resultado, tendo a média geométrica das densidades das leituras positivas sido utilizada para calcular a densidade de parasitas. As análises dizem respeito ao resultado da lâmina de investigação, salvo indicação em contrário.

As aldeias de origem das pessoas internadas por malária foram visitadas por um assistente de campo com formação, tendo sido extraído um ponto de posicionamento global para altitude, latitude e longitude a partir do ponto central da aldeia.

Análise

Introduzimos os dados em duplicado no software Microsoft Access e utilizámos o software Stata 8 (StataCorp, College Station, TX) para realizar a análise estatística. As tabulações iniciais e as análises univariadas permitiram examinar a distribuição dos resultados positivos nos exames de lâmina e da mortalidade em termos gerais e de acordo com categorias. Utilizámos o método de regressão logística de efeitos aleatórios para avaliar o efeito ajustado das covariáveis sobre os resultados positivos nos exames de lâmina e a mortalidade e para introduzir ajustamentos para ter em conta a correlação nos hospitais. Os dados são apresentados de acordo com os casos efectivamente recrutados, salvo nas situações em que tenha sido utilizado o método de regressão logística e em que os dados tenham sido ajustados para ter em conta a amostragem de crianças em dias alternados num hospital distrital e estratificados por dois períodos de seis meses para ter em conta o hospital que foi incluído no estudo apenas nos últimos seis meses.

Resultados

Foi recrutado um total de 17.313 casos para o estudo, durante o período de um ano (fig. 1). De entre estes, 12.643 pacientes tiveram um diagnóstico de malária mas não cumpriram qualquer um dos critérios do estudo para a classificação como doença grave, tendo ocorrido o óbito de 120 (1,0%) dos mesmos.

No total, 4.670 pacientes cumpriram pelo menos um dos critérios do estudo para a classificação como doença grave, tendo sido internados no hospital e recebido tratamento para a malária, em 95% dos casos com quinina. 196 (4,2%) destes pacientes não tinham lâmina de sangue, ou a mesma estava ilegível. De entre os restantes 4.474 pacientes, 2.062 (46,1%) obtiveram um resultado positivo no exame de lâmina de sangue,

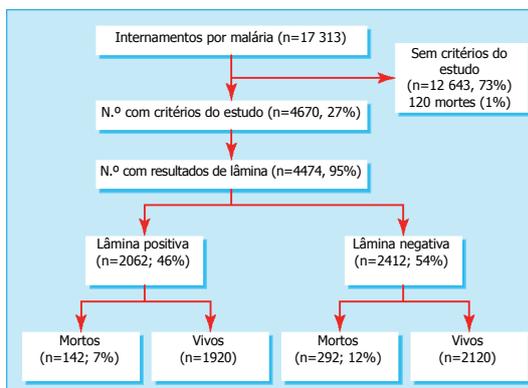


Fig. 1 Pacientes internados em 10 hospitais com diagnóstico de malária durante um ano por desfecho, presença de parasitas *P falciparum* assexuados na lâmina de sangue de investigação, e mortalidade

conforme determinado pela presença de parasitas *P falciparum* assexuados na lâmina de investigação (resultado positivo no exame de lâmina). A maioria dos adultos em todas as faixas de altitude e a maioria das crianças com menos de 5 de anos de idade que viviam a mais de 600 metros de altitude obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina (tabela 1). A proporção de pacientes com resultado positivo no exame de lâmina diminuiu sistematicamente com o aumento da idade e com o aumento da altitude da residência (fig. 2).

Quando utilizámos a regressão logística, controlada para ter em conta a aglomeração nos hospitais e ajustada para ter em conta a amostragem diferencial num hospital, as probabilidades de um resultado positivo no exame de lâmina diminuíram em 10% (rácio de probabilidades 0,90, intervalo de confiança de 95% 0,86 a 0,94, P < 0,001) com cada aumento de 100 metros na altitude. A idade produziu um efeito significativo sobre o modelo (P < 0,001). Por comparação com as crianças com menos de 2 anos de idade, as probabilidades de obter um resultado positivo no exame de lâmina foram superiores entre as crianças com 2–4 anos de idade (1,35, 0,96 a 1,89), diminuindo com a idade para 0,74 (0,39 a

Tabela 1 Pacientes internados no hospital com diagnóstico de malária que cumpriram pelo menos um dos critérios do estudo para a classificação de doença grave por resultado no exame de lâmina de sangue, idade e altitude (metros) da residência

Altitude	Total	N.º (%) lâmina positiva	N.º (%) lâmina negativa
<b>*Idade &lt;5 anos</b>			
<600 m	1392	958 (68,8)	434 (31,2)
600-<1200 m	1185	584 (49,3)	601(50,7)
≥1200 m	212	46 (21,7)	166 (78,3)
<b>Idade ≥ 5 anos</b>			
<600 m	457	88 (19,3)	369 (80,7)
600-<1200 m	750	264 (35,2)	486 (64,8)
≥1200 m	336	74 (22,0)	262 (78,0)

\*Altitude da residência em falta em 141 dos casos, idade em falta num caso.

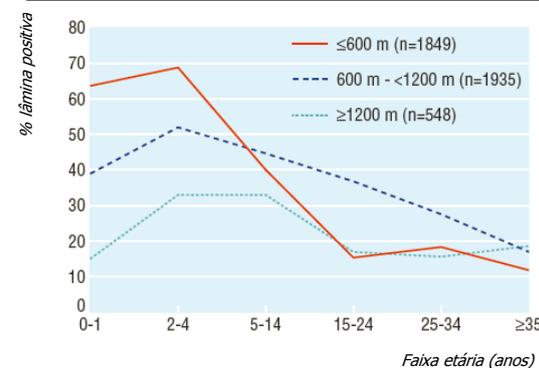


Fig. 2 Percentagem de pacientes que cumpriram pelo menos um dos critérios do estudo para a classificação como doença grave e que obtiveram resultado positivo no exame da lâmina de sangue de investigação para parasitas *P falciparum* assexuados por idade e altitude da residência

**Tabela 2** Prevalência de características clínicas seleccionadas por resultado no exame de lâmina de sangue de investigação e idade

Idade (anos)	N.º (%) lâmina positiva	N.º (%) lâmina negativa
<b>Dificuldades respiratórias*:</b>		
<5	162 (10,1)	241 (19,5)
5-14	27 (13,9)	25 (10,3)
≥15	26 (10,3)	108 (11,7)
<b>Anemia grave†:</b>		
<5	654 (40,7)	337 (27,8)
5-14	47 (24,4)	69 (28,8)
≥15	43 (17,8)	211 (23,5)
<b>Alteração da consciência‡:</b>		
<5	77 (5,4)	78 (7,2)
5-14	42 (264,5)	34 (16,9)
≥15	60 (25,1)	202 (23,8)

\*Presença de retracção torácica (recessão intercostal ou subcostal) ou respiração excepcionalmente profunda. Dados em falta ou incompletos em nove casos

†<50 g/l de hemoglobina a partir de amostra por picada do dedo. Dados em falta ou incompletos em 80 casos

‡Incapacidade de localizar estímulo de dor (ou, no caso dos menores de 1 ano, ausência de resposta motora à dor) na ausência de hipoglicemia (glicose do sangue <2,2 mmol/l) e sem espasmo nos 60 minutos anteriores ou administração de antiespasmódico nos seis horas anteriores. Dados em falta ou incompletos num caso.

1,40) entre os pacientes com idades compreendidas entre os 5 e 15 anos de idade e para 0,24 (0,10 a 0,59) entre os pacientes com mais de 15 anos de idade. O ajustamento para ter em conta a utilização declarada de medicamentos para a malária nas 48 horas anteriores ao internamento e a estação das chuvas não alterou o efeito da idade e da altitude, e nenhum dos factores teve uma associação significativa com o resultado do exame de lâmina. Não foi observada qualquer diferença significativa na distribuição das três principais categorias de doença grave (anemia grave, dificuldades respiratórias e alteração da consciência) entre pacientes com resultado positivo e negativo no exame de lâmina estratificados por faixa etária, à excepção do facto de entre as crianças com menos de 5 anos de idade a anemia grave ser mais comum entre os pacientes com resultado positivo no exame de lâmina ( $P < 0,001$ ) e de as dificuldades respiratórias serem mais comuns entre pacientes com resultado negativo no exame de lâmina ( $P = 0,027$ ) (tabela 2).

As probabilidades não ajustadas de morte entre os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina foram superiores às mesmas probabilidades entre os pacientes com resultado positivo no mesmo exame (1,85, 1,37 a 2,49,  $P < 0,001$ ), um efeito observado em todas as faixas etárias (tabela 3). A tabela 4 ilustra os rácios de probabilidades de um modelo de regressão logística para a mortalidade, após ajustamento para ter em conta a aglomeração nos hospitais. As dificuldades respiratórias, a anemia grave, a alteração da consciência, a idade e a altitude da residência estiveram, todas elas, associadas à mortalidade nos casos estudados. Após termos controlado estas variáveis, os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina ainda tinham maiores probabilidades de morrer, mas a diferença ficou no limite da significância (1,55, 0,94 a 2,53,  $P = 0,08$ ). Após a introdução de ajustamentos para ter em conta o efeito do resultado do exame de lâmina, as dificuldades respiratórias e a alteração da consciência ficaram associadas ao maior aumento das probabilidades de morte. A mortalidade aumentou com a idade e diminuiu com o aumento da altitude.

Em 683/4474 (15%) dos pacientes ocorreram discrepâncias na leitura das lâminas de investigação pelo primeiro e segundo técnicos de microscopia da investigação. Estas lâminas foram lidas novamente por um terceiro técnico de microscopia. Quando utilizámos o resultado acordado definitivo como referência, apenas 2949/4451 dos exames de lâmina do hospital demonstraram estar correctos (concordância de 66%,  $\kappa = 0,33$ ,  $P < 0,0001$ ), com 988 falsos positivos (39% dos resultados positivos) e 514 falsos negativos (27% dos resultados negativos).

Isto traduz-se numa sensibilidade, especificidade e valor predictivo positivo dos exames de lâmina do hospital neste grupo de 75%, 59% e 61%, respectivamente.

De entre os 2375 pacientes que obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina realizado pela investigação, 1571 (66,1%) não foram tratados com antibióticos para além do medicamento para a malária. A lâmina de investigação não foi imediatamente disponibilizada aos clínicos, já que foi lida mais tarde, mas o resultado do exame de lâmina do hospital estava à disposição do pessoal clínico no momento do diagnóstico. Os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina do hospital tinham maior probabilidade de receber antibióticos (661/1897, 34,8%) por comparação com aqueles que obtiveram resultado positivo (500/2499, 20,0%) ( $\chi^2 = 122,1$ , 2 gl,  $P < 0,001$ ). Entre os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina, aqueles que faleceram tinham maior possibilidade de receber antibióticos do que aqueles que sobreviveram ( $\chi^2 = 13,5$ , 2 gl,  $P < 0,001$ ) (tabela 5).

## Discussão

### Frequentemente, os pacientes que recebem tratamento para malária grave não têm parasitas da malária

Têm sido alcançados progressos consideráveis na gestão das pessoas com doença febril em África e no sentido de assegurar que aquelas que estão gravemente doentes se dirigem ao hospital.<sup>11-15</sup> O que sucede quando essas pessoas chegam ao hospital tem recebido menos atenção, apesar de haver uma margem considerável para a introdução de melhorias.<sup>4</sup> A malária é a razão mais comum para o internamento hospital e para a morte em vários países africanos. Por conseguinte, a mera introdução de pequenas melhorias na gestão das doenças febris graves classificadas como malária pode gerar benefícios importantes em matéria de saúde.

À excepção das crianças com menos de 5 anos de idade que residem em zonas com níveis elevados de transmissão da malária, a maioria das crianças e adultos não revelou parasitas em lâminas de investigação cuidadosamente examinadas, e as hipóteses de um episódio tratado como malária ser efectivamente malária diminuiu sistematicamente com a redução na intensidade da transmissão. Apesar de existirem largas suspeitas de sobrediagnóstico da malária, o mesmo não havia sido sistematicamente demonstrado a diferentes níveis de transmissão de malária e em diferentes idades.

Os nossos resultados são importantes para a gestão individual de casos clínicos e para a saúde pública em geral. As tentativas para melhorar a gestão das pessoas diagnosticadas com malária grave terão, independentemente da qualidade da sua implementação, um impacto reduzido se a maioria das pessoas tratadas não tiver de facto a doença. A proporção de pacientes internados para receber tratamento para a malária que obteve resultado positivo no exame de lâmina foi semelhante à prevalência local da parasitemia da malária,<sup>14</sup> o que sugere que a malária foi frequentemente utilizada como diagnóstico por omissão em caso de doença febril grave.

### Frequentemente, os pacientes sem parasitas não são tratados com antibióticos

A mortalidade foi superior entre os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina do que entre os pacientes com resultado positivo no mesmo exame em todas as faixas etárias, um resultado que também foi obtido noutro estudo recente,<sup>15</sup> apesar de o efeito reduzido no modelo ajustado suscitar a possibilidade de confundimento residual. O nosso estudo não foi concebido para determinar a causa das doenças febris não causadas pela malária, e não podemos determinar se a mortalidade entre os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina poderia ter sido evitada por tratamento com antibióticos, mas identifica a utilização mais vasta de antibióticos como uma possível

**Tabela 3** Mortalidade nos casos estudados por resultado do exame de lâmina de sangue da investigação e idade entre casos que cumpriam pelo menos um dos critérios do estudo para a classificação como doença grave

Idade* (anos)	Total	Lâmina positiva		Lâmina negativa	
		N.º de casos	N.º (%) de mortes	N.º de casos	N.º (%) de mortes
<2	1855	1016	67 (6,6)	839	82 (9,8)
2-4	996	598	27 (4,5)	398	28 (7,0)
5-14	441	196	21 (10,7)	245	29 (11,8)
≥15	1181	252	27 (10,7)	929	153 (16,5)

\*Idade em falta num caso (não fatal).

Descarregado a partir de [bmj.com](http://bmj.com) no dia 26 de Maio de 2006

## Artigos

**Tabela 4** Modelo de regressão logística\* dos preditores da mortalidade entre casos que cumpriam pelo menos um dos critérios do estudo para a classificação como doença grave

	Casos efectivos (mortes, %)	Casos projectados† (mortes, %)	Rácio de probabilidades (CI 95%)	Valor-p‡
<b>Faixa etária (anos):</b>				
0-1	1855 (149, 8,0)	2465 (223, 9,1)	1,0	0,057
2-4	996 (55, 5,5)	1164 (74, 6,4)	0,87 (0,56 a 1,32)	
5-15	441 (50, 11,3)	483 (52, 10,8)	1,15 (0,63 a 2,11)	
≥15	1181 (180, 15,2)	1181 (180, 15,2)	1,70 (1,19 a 2,42)	
<b>Dificuldades respiratórias§:</b>				
Não	3876 (251, 6,5)	4542 (297, 6,5)	1,0	<0,001
Sim	589 (179, 30,4)	741 (228, 30,8)	6,61 (5,25 a 8,33)	
<b>Anemia grave§:</b>				
Não	3033 (285, 9,4)	3445 (330, 9,6)	1,0	0,02
Sim	1361 (138, 10,1)	1766 (188, 10,7)	1,42 (1,06 a 1,90)	
<b>Alteração da consciência§:</b>				
Não	3476 (229, 6,6)	4209 (299, 7,1)	1,0	<0,001
Sim	493 (112, 22,7)	517 (125, 24,2)	3,83 (2,43 a 6,03)	
<b>Lâmina positiva¶:</b>				
Não	2412 (292, 12,1)	2661 (336, 12,6)	1,0	0,08
Sim	2062 (142, 6,9)	2633 (193, 7,3)	1,55 (0,94 a 2,53)	
<b>Altitude da residência (100 m)**:</b>				
<600	1849 (193, 10,4)	2616 (285, 10,9)	0,91 (0,84 a 0,97)	0,01
600-1200	1936 (149, 7,7)	1974 (152, 7,7)		
≥1200	548 (65, 11,9)	549 (65, 11,8)		

\*Com base nos números de casos previstos após ajustamento para ter em conta os métodos de amostragem, conforme descrito na secção sobre métodos. Os factores testados no modelo mas que se constatou não produzirem um efeito significativo ( $P>0,1$ ) foram a estação das chuvas, o relato de tratamento para a malária antes do internamento e a literacia do paciente ou da mãe no caso em que a idade do paciente era <15 anos.

†Casos previstos (%) após ajustamento para ter em conta a amostragem de 50% de crianças com menos de 13 anos de idade internadas num hospital a baixa altitude; os números projectados correspondem ao número de casos que existiria se a amostragem neste local fosse de 100%

‡Teste de Wald para a tendência linear.

§Definições dos casos como na tabela 2; dados incompletos em 9 casos de dificuldades respiratórias, 80 casos de anemia e 505 casos de alteração da consciência. Idade em falta num caso, e altitude da residência em falta em 141 casos.

¶Os esfregaços de sangue da investigação foram lidos duas vezes para detectar a presença de parasitas *P falciparum* assexuados conforme descrito na secção sobre métodos.

\*\*Estimativas modeladas para cada aumento de 100 m na altitude da aldeia de residência. Dados descritivos indicados por faixas de altitude agrupadas

intervenção. Dois terços (66%) dos pacientes internados que receberam tratamento para malária grave mas que obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina do hospital não foram tratados com antibióticos, o que sugere que os clínicos ignoraram os resultados do exame de lâmina. A fraca correlação entre os exames de lâmina dos hospitais e os exames de lâmina com leitura dupla ou tripla da investigação sugere que isto pode ser justificado. Se os clínicos não têm certeza sobre o diagnóstico de um paciente com doença febril grave, é razoável administrar o tratamento para a malária. O que é mais surpreendente é que quando os clínicos tiveram dúvidas sobre o diagnóstico optaram por não tratar os pacientes com antibióticos. A mortalidade entre os pacientes tratados com antibióticos no hospital (para além dos medicamentos para a malária) foi superior à mortalidade entre os pacientes tratados apenas com medicamentos para a malária, provavelmente devido ao facto de os clínicos identificarem os pacientes mais gravemente doentes para realizar terapia dupla. Contudo, quase metade (43%) dos pacientes que faleceram e obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina do hospital (disponível para os clínicos no momento do diagnóstico) não recebeu um antibiótico enquanto esteve no hospital.

É possível, embora pouco provável, que os hospitais integrados no nosso estudo fossem atípicos em relação à generalidade dos hospitais da África oriental. A zona da Tanzânia onde o estudo foi realizado é estável e bem ordenada, e os hospitais integrados no estudo incluíram a maioria dos hospitais distritais da região. Os

clínicos sabiam que a prática hospitalar estava a ser observada (possível efeito de Hawthorn) e qualquer alteração na sua prática em resultado do estudo teria, quando muito, consistido num maior cuidado no diagnóstico. A natureza clara das medidas (idade, altitude de residência, padrão da doença, desfecho, e lâminas de sangue com leitura dupla) e a consistência dos resultados, tanto internamente como em comparação com outros estudos realizados na África oriental, sugerem que os resultados são robustos.<sup>16 17</sup>

Os casos de malária grave com resultado negativo verdadeiro no exame de lâmina são raros (apesar de tal apenas poder ser provado por autópsia). Contudo, os resultados positivos nos exames de lâmina são ocorrências incidentais comuns em zonas onde a maioria das pessoas é semi-imune à malária e é portadora assintomática do parasita. O valor predictivo dos resultados positivos nos exames de lâmina para a malária clínica pode ser melhorado se for considerada a densidade de parasitas.<sup>18</sup> Se a nossa definição de malária tivesse incluído uma densidade de parasitas de > 1000 parasitas *P falciparum* assexuados por µl, o número de casos definidos como não sendo malária teria aumentado em cerca de 15%. Por conseguinte, entendemos que a nossa estimativa do sobrediagnóstico da malária é conservadora.

**Tabela 5** Número (%) de todos os casos e casos fatais tratados com qualquer antibiótico durante o internamento hospitalar, de acordo com o resultado do exame de lâmina de sangue do hospital e com o resultado do exame de lâmina de sangue de investigação

	Todos os casos*		Casos fatais	
	N.º de pacientes	Não tratados com antibiótico	N.º de pacientes	Não tratados com antibiótico
<b>Resultado da lâmina do hospital†:</b>				
Negativo	1897	1236 (65,2)	248	99 (39,9)
Positivo	2499	1999 (80,0)	174	101(58,0)
<b>Resultado da lâmina de investigação‡:</b>				
Negativo	2375	1571 (66,1)	290	120 (41,4)
Positivo	2043	1680 (82,2)	142	86 (60,6)

\*O tratamento com antibiótico refere-se ao registo de tratamento com antibiótico durante o internamento hospitalar; todos os casos foram tratados com medicamento para a malária

†Dados sobre o tratamento com antibiótico por resultado no exame de lâmina do hospital em falta em 78 casos (incluindo 12 casos fatais).

‡Dados sobre o tratamento com antibiótico em falta em 56 casos (incluindo dois casos fatais).

**O que já se sabe sobre este tópico**

A malária *falciparum* constitui uma das principais causas de morbidez e mortalidade em África

Cerca de metade de todos os internamentos hospitalares na maior parte de África são atribuídos à malária

Os meios de diagnóstico existentes na maioria dos hospitais africanos são limitados, e o diagnóstico de muitas doenças, incluindo a malária, é frequentemente inexacto

Algumas das características dos pacientes, especialmente o aumento da frequência respiratória e a redução do nível de consciência, são preditivas de um mau prognóstico em crianças com malária

**O que este estudo traz de novo**

À excepção das crianças que vivem em zonas com níveis de transmissão elevados, é frequente as crianças que são diagnosticadas e recebem tratamento para a malária grave não terem parasitas no seu esfregaço de sangue.

Independentemente do nível de transmissão do local de residência, a maioria dos adultos que recebem tratamento para a malária grave não tem provas laboratoriais da doença

A maioria dos pacientes com doença febril grave e sem parasitas da malária não é tratada com antibióticos.

As síndromes associadas a um mau prognóstico na malária grave entre as crianças são igualmente preditivas de um mau prognóstico entre as crianças febris sem malária, e entre os adultos com e sem malária.

À semelhança do que sucedeu em estudos anteriores, as dificuldades respiratórias e a alteração da consciência foram os preditores mais fortes da mortalidade.<sup>16,17</sup> Os nossos resultados acentuam o facto de estas associações à mortalidade se aplicarem não apenas à malária grave como também a outras doenças febris graves, e não apenas aos adultos como também às crianças.

**Conclusão**

O sobrediagnóstico da malária é generalizado e constitui um elemento importante da necessidade de melhorar os padrões básicos dos cuidados hospitalares em África, onde a procura massiva tem de ser satisfeita com recursos limitados. Os dados de que dispomos actualmente sugerem que muitas das directrizes em vigor não são cumpridas,<sup>4</sup> que a carga de trabalho dos laboratórios compromete a qualidade<sup>19</sup> e que raramente é efectuada uma triagem nos internamentos hospitalares para estabelecer prioridades entre os cuidados a prestar.<sup>5</sup> Uma das opções consiste em tentar melhorar a exactidão do diagnóstico, algo que não é fácil. Uma alternativa envolve a transição para uma abordagem mais sindrómica aos cuidados hospitalares em África, concentrando os esforços no tratamento das causas prováveis de doença febril grave.<sup>20,21</sup> Nos casos de doença febril grave é provável que a abordagem mais eficaz dependa do contexto e da incidência real da malária. Demonstrámos que esta é uma prioridade importante em todas as faixas etárias e em todos os níveis de intensidade de transmissão. Os esforços para melhorar a gestão da malária grave clinicamente diagnosticada são tão importantes nas zonas de transmissão reduzida e entre os adultos como entre as crianças de tenra idade em zonas de transmissão elevada, que representam a maioria do mais de um milhão de mortes por malária que ocorrem todos os anos.

Agradecemos aos pacientes e aos seus familiares que participaram neste estudo. Também agradecemos ao pessoal clínico e laboratorial que ajudou a recolher os dados: Mark Swai, Werner Shimana, Ole Nguayaine, Cleopa Mbwambo, Justina Mushi, Francis Assenga, Joseph Minja, Alan Minja, William Silayo, Richard Mcharo, Raymond Urassa, Richard Collins, Hilda Mbakilwa, Sia Nelson, Nsia Muro, Elizabeth Msoka, Theresia Mtui, Sarah Mushi, Michael Irira, Esther Lyatu, Alutu Masokoto, Frank Magogo, Nico Funga, Lincoln Male, William Chambo e Zacharia Zafaelli.

Contribuições dos autores: HR, RM, CD e CIMW estiveram envolvidos na concepção, implementação, análise e redacção. IC e OM foram responsáveis pela análise dos dados, pela redacção dos resultados e pela revisão crítica do texto do artigo. KS e EM foram responsáveis pela recolha dos dados clínicos nos locais maiores, tendo efectuado revisões críticas ao artigo. JS, AK, BMG e RO estiveram activamente envolvidos na concepção do estudo e no planeamento da análise, tendo efectuado revisões críticas ao texto do artigo. Eleanor Riley, Daniel Chandramohan, Jon Cox, W M M Nkya, Martha Lemnge, Thor Theander, Joanna Schellenberg e Jane Bruce também contribuíram para a concepção e análise, bem como para a revisão do texto do artigo. HR é o garante. Financiamento: Medical Research Council, Reino Unido (bolsa n.º 9901439). CIMW é apoiado pela Gates Malaria Partnership. Conflitos de interesses: Nenhum declarado. Aprovação ética: As comissões de ética do Instituto Nacional de Investigação Médica da Tanzânia, e da London School of Hygiene and Tropical Medicine aprovaram o estudo.

- 1 Ministério da Saúde. *Health statistics abstract 2002. Burden of disease and health utilization statistics. Vol. 1.* Dar Es Salaam, Tanzânia: Ministério da Saúde, 2002:3-3.
- 2 Organização Mundial de Saúde. *The Africa malaria report.* Genebra: OMS, 2003:1093. (WHO/CDS/MAL/2003.)
- 3 Makani J, Matuja W, Liyombo E, Snow RW, Marsh K, Warrell DA. Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: implications and clinical description. *QJM* 2003;96:355-62.
- 4 English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, et al. Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya. *Lancet* 2004;363:1948-53.
- 5 Nolan T, Angos P, Cunha AJ, Muhe L, Qazi S, Simoes EA, et al. Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries. *Lancet* 2001;357:106-10.
- 6 Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO, Liabunya UL, Chapanda ME, Kandiero GE, et al. Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bull World Health Organ* 1995;73:223-7.
- 7 Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999;77:624-40.
- 8 Bodker R, Akida J, Shayo D, Kisinza W, Msangeni HA, Pedersen EM, et al. Relationship between altitude and intensity of malaria transmission in the Usambara Mountains, Tanzania. *J Med Entomol* 2003;40:706-17.
- 9 OMS. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:1-2.
- 10 Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *QJM* 1989;71:441-59.
- 11 OMS. Integrated management of childhood illness. [www.who.int/child-adolescenthealth/publications/IMCI/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.40.htm](http://www.who.int/child-adolescenthealth/publications/IMCI/WHO_FCH_CAH_00.40.htm) (acesso a 7 de Outubro de 2004).
- 12 Bryce J, el Arifeen S, Pariyo G, Lanata C, Gwatkin D, Habicht JP. Reducing child mortality: can public health deliver? *Lancet* 2003;362:159-64.
- 13 Organização Mundial de Saúde. *Africa malaria report 2003.* Genebra: OMS, 2003. (WHO/CDS/MAL/2003.1093 ed.)
- 14 Bodker R. *Variations in malaria risk in the Usambara Mountains, Tanzania.* Charlottenlund, Dinamarca: Danish Bilharzia Laboratory, 2000:56-84.
- 15 Planche T, Agbenyega T, Bedu-Addo G, Ansong D, Owusu-Ofori A, Micah F, et al. A prospective comparison of malaria with other severe diseases in African children: prognosis and optimization of management. *Clin Infect Dis* 2003;37:890-7.
- 16 Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995;332:1399-404.
- 17 Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, et al. African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:431-8.
- 18 Smith T, Schellenberg JA, Hayes R. Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Stat Med* 1994;13:2345-58.
- 19 Mundy C, Ngwira M, Kadeweze G, Bates I, Squire SB, Gilks CF. Evaluation of microscope condition in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:583-4.
- 20 OMS. *Management of the child with severe infection or severe malnutrition.* Genebra: OMS, 2000
- 21 English M, Berkley J, Mwangi I, Mohammed S, Ahmed M, Osire F, et al. Hypothetical performance of syndrome-based management of acute paediatric admissions of children aged more than 60 days in a Kenyan district hospital. *Bull World Health Organ* 2003;81:166-73.

(Aceite a 8 de Setembro de 2004)

doi 10.1136/bmj.38251.658229.55

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT  
 Hugh Reyburn professor clínica associada  
 Chris Drakeley parasitólogo  
 Ilona Carneiro técnica estatística  
 Brian M Greenwood professor  
 Christopher J M Whitty professor clínico associada

Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzânia  
 Redempta Mbatia epidemiologista clínica  
 Ombeni Mwerinde gestor de dados  
 John Shao director executivo  
 Raimos Olomi professor

Instituto Nacional de Investigação Médica, Dar es Salaam, Tanzânia  
 Emmanuel Mwakasungula clínico

Andrew Kitua *director-geral*  
Mawenzi Hospital, Moshi, Kilimanjaro, Tanzânia

Kapalala Saganda *superintendente hospitalar*  
Enviar correspondência para: H Reyburn [hugh.reyburn@lshtm.ac.uk](mailto:hugh.reyburn@lshtm.ac.uk)

## Microscopia e gestão em ambulatório de casos de malária entre crianças mais velhas e adultos no Quênia

D. Zurovac<sup>1,2</sup>, B. Midia<sup>3</sup>, S. A. Ochola<sup>4</sup>, M. English<sup>1,5</sup> and R. W. Snow<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Saúde Pública e Epidemiologia da Malária, Instituto de Investigação Médica do Quênia/Wellcome Trust Research Laboratories, Nairobi, Quênia

<sup>2</sup>Centro de Medicina Tropical, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido

<sup>3</sup>Kenyatta National Hospital, Quênia

<sup>4</sup>Ministério da Saúde, Divisão de Controlo da Malária, Nairobi, Quênia

<sup>5</sup>Departamento de Pediatria, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido

### Sumário

**OBJECTIVO** Avaliar a exactidão dos exames microscópicos de rotina para a malária e a utilização e interpretação adequadas dos exames de lâmina para diagnóstico da malária em condições operacionais no Quênia.

**MÉTODOS** Ensaio transversal, utilizando diversas ferramentas de avaliação da qualidade dos cuidados de saúde, em infraestruturas públicas com serviços de microscopia para diagnóstico da malária em dois distritos quenianos com diferentes níveis de intensidade de transmissão da malária. Foram inscritos todos os pacientes com mais de 5 anos de idade que se apresentaram nos serviços de ambulatório. Dois técnicos de microscopia peritos avaliaram a exactidão dos resultados dos exames de lâmina de rotina para diagnóstico da malária.

**RESULTADOS** Analisámos 359 consultas realizadas por 31 clínicos em 17 infraestruturas. A avaliação clínica esteve abaixo do nível óptimo. Foram realizados exames microscópicos de lâmina de sangue a 72,7% dos pacientes, que representaram 78,5% dos pacientes febris e 51,3% dos pacientes afebris. Cerca de 95,5% dos pacientes com um resultado positivo no exame microscópico para diagnóstico da malária e 79,3% dos pacientes com um resultado negativo receberam tratamento para a malária. A monoterapia com sulfadoxina-pirimetamina foi mais comumente prescrita aos pacientes com um resultado negativo no exame (60,7%) do que aos pacientes com um resultado positivo (32,4%). Em contrapartida, a amodiaquina ou a quinina foram prescritas a apenas 14,7% dos pacientes com um resultado negativo no exame microscópico para diagnóstico da malária, por comparação com 57,7% dos pacientes com um resultado positivo. A prevalência da malária confirmada foi reduzida em contextos de transmissão elevada (10,0%) e reduzida (16,3%). Após combinação dos dados de ambos os contextos, a sensibilidade dos exames microscópicos de rotina foi de 68,6%; a sua especificidade foi de 61,5%; o seu valor predictivo positivo foi de 21,6% e o seu valor predictivo negativo foi de 92,7%.

**CONCLUSÕES** Os potenciais benefícios dos exames microscópicos não são aproveitados actualmente devido à fraca qualidade dos exames de rotina e a práticas clínicas irracionais. As directrizes clínicas ambíguas, que permitem o tratamento de crianças mais velhas e de adultos com resultado negativo no exame de lâmina de sangue, também prejudicam a utilização racional dos medicamentos para a malária.

**palavras-chave** malária, microscopia, interpretação, exactidão, Quênia

### Introdução

Nas zonas de África endémicas de malária, as taxas de doenças graves e de mortes devidas à malária *Plasmodium falciparum* diminuem rapidamente durante os primeiros 5 anos de vida (Snow e Marsh 1998). A incidência de ataques clínicos moderados diminui mais vagarosamente, mas ocorre uma taxa de doença três vezes inferior entre as crianças com 5–14 anos de idade por comparação com as crianças com 0–4 anos de idade (Snow *et al.* 2003) e a incidência é geralmente muito reduzida nos adultos (Trape e Rogier 1996; OMS 2000; Snow *et al.* 2003). Apesar do risco mais reduzido de malária sem complicações entre as populações com idades superiores a 5 anos, a ausência de preditores clínicos válidos para diagnosticar a malária nesta faixa etária (Genton *et al.* 1994; Chandramohan *et al.* 2001; Mwangi *et al.* 2005) conduziu a

recomendações promovendo o diagnóstico presuntivo da malária para todas as crianças mais velhas e adultos febris na maioria das zonas endémicas de malária em África (OMS 2000, 2003a). Estas recomendações e as actuais práticas de diagnóstico resultam num sobrediagnóstico massivo da malária (Font *et al.* 2001; Amexo *et al.* 2004).

O sobrediagnóstico e o sobretratamento foram provavelmente tolerados quando os medicamentos de primeira linha convencionais, tais como a cloroquina e a sulfadoxina-pirimetamina (SP), eram pouco dispendiosos e seguros. Com o aumento das taxas de fracasso da maioria das terapias de primeira linha na África oriental e meridional (Rede da África Oriental para a Monitorização do Tratamento para a Malária (EANMAT) 2003; Myint *et al.* 2004; Talisuna *et al.* 2004) assiste-se à introdução gradual, em toda a África, de novos medicamentos, mais dispendiosos, mais difíceis de usar e com margens de segurança mais incertas, tais como

as terapias combinadas à base de artemisina (ACT) (OMS 2001a; Bosman e Olumese 2004). Numa era dominada pelas ACT, o diagnóstico e tratamento presuntivos dos pacientes sem malária tornou-se menos aceitável em termos económicos e clínicos. Apesar de parecer razoável continuar a aplicar o tratamento presuntivo às crianças com 0–4 anos que residam em contextos de elevada transmissão da malária, no caso das crianças mais velhas e dos adultos é provável que o diagnóstico baseado nos parasitas seja a única solução com potencial para aumentar a especificidade do diagnóstico (Nosten e Brasseur 2002; Barnish *et al.* 2004).

Durante a década de 1990, o Ministério da Saúde do Quênia (MS) alargou os serviços de diagnóstico por microscopia a quase todos os hospitais e centros de saúde públicos (Ministério da Saúde 2001). Porém, têm sido poucas as tentativas de examinar a influência da microscopia sobre as práticas de diagnóstico e tratamento da malária em crianças mais velhas e adultos nos locais onde pode ser mais útil (Barat e Kramer 1999). Neste artigo, apresentamos um estudo observacional sobre os efeitos da microscopia na gestão em ambulatório de casos de malária entre os pacientes com mais de 5 anos e sobre a exactidão dos exames de lâmina de rotina para o diagnóstico da malária.

### Métodos

#### Locais de estudo

Dois distritos, representativos de diferentes ecologias da malária no Quênia, foram propositadamente escolhidos para reflectir os dois contextos habituais de transmissão da malária no Quênia. O primeiro distrito escolhido foi o de Kwale, uma zona hiper a holoendémica situada ao longo da costa do Oceano Índico e abaixo dos 650 m de altitude, com 48 infraestruturas públicas de saúde, das quais 14 dispunham de serviços de microscopia funcionais em 2002. A prevalência de infecção por *P. falciparum* entre as crianças com menos de 5 anos de idade, relatada a partir de quatro pesquisas comunitárias realizadas em Agosto de 2003, oscilou entre os 55,1% e os 87,0% (V. Marsh, dados não publicados). O segundo distrito escolhido foi o de Greater Kisii, caracterizado por níveis de transmissão hipo a mesoendémicos e situado nas terras altas ocidentais a uma altitude entre os 1400 m e os 2200 m, com 10 de 48 infraestruturas públicas equipadas com serviços de microscopia funcionais em 2002. A prevalência de infecção por *P. falciparum* entre as crianças com menos de 5 anos de idade, relatada a partir de seis pesquisas comunitárias realizadas entre Março e Maio de 2000, oscilou entre os 3,1 e os 17,7% (D. Zurovac, dados não publicados). O estudo foi realizado durante as estações da malária entre Agosto–Setembro de 2002 em Kwale e em Março–Abril de 2003 em Greater Kisii.

#### Desenho do estudo e recolha dos dados

Estudámos as práticas de gestão em ambulatório de casos de malária entre pacientes com mais de 5 anos de idade recorrendo a uma pesquisa com

amostra transversal em conglomerados, realizada em infraestruturas com serviços de microscopia funcionais escolhidas de forma aleatória. Um dos conglomerados foi definido como todas as consultas, em ambulatório, de crianças mais velhas e adultos que ocorreram em cada infraestrutura durante dois dias consecutivos de pesquisa. Os dados foram recolhidos utilizando métodos de avaliação da qualidade dos cuidados (OMS 2002) que foram modificados para o presente estudo, incluindo: observação das consultas, reexame independente de cada paciente, exame de lâminas de sangue para diagnóstico da malária e entrevistas com funcionários dos serviços de saúde. Após o paciente ou responsável prestar o seu consentimento informado por escrito, um dos encarregados da pesquisa observou em silêncio todas as consultas e registou a realização de diversos procedimentos clínicos. O funcionário dos serviços de saúde observado realizou as consultas e registou as anotações clínicas, os pedidos e resultados laboratoriais, o diagnóstico e o tratamento do paciente num formulário do estudo em branco. Após a saída do paciente da sala de observação, o médico do estudo, sem conhecimento dos resultados da primeira consulta, realizou um reexame clínico estruturado, registando os resultados clínicos num formulário do estudo em separado e nos cartões em poder do paciente. O médico do estudo ficou responsável pelos planos de gestão clínica dos pacientes. Nos casos em que foi solicitado um esfregaço de sangue durante a consulta inicial realizada pelo funcionário dos serviços de saúde, foi preparado um esfregaço espesso do estudo, para diagnóstico da malária, a partir da mesma picada no dedo, o qual foi corado com Giemsa a 10% e encaminhado para a equipa do estudo com vista ao seu posterior exame por peritos. Por último, no final do segundo dia da pesquisa em cada infraestrutura, foram realizadas entrevistas com funcionários dos serviços de saúde para recolher informações básicas sobre os seus dados demográficos, formação anterior ao serviço e experiência profissional.

Aproximadamente 2 meses após a realização das pesquisas nas infraestruturas, dois técnicos de microscopia peritos procederam ao exame das lâminas do estudo nos laboratórios KEMRI/Wellcome Trust em Nairobi, sem qualquer conhecimento dos resultados do exame de lâmina clínico de rotina. Em cada lâmina foram examinados 100 campos de grande ampliação antes de a lâmina ser considerada negativa. Em caso de discordância entre os resultados dos dois técnicos de microscopia peritos, procedeu-se à leitura da lâmina de sangue por um terceiro técnico de microscopia, sendo a decisão da maioria aceite como resultado definitivo. A comissão nacional de revisão ética do KEMRI emitiu a autorização ética para este estudo (n.º de referência 681).

#### Introdução dos dados, definições e análise estatística

Os dados foram introduzidos em duplicado e verificados utilizando o software Access 2000 (Microsoft Inc, Redmond, WA, EUA) através de ecrãs de introdução de dados personalizados com controlos de intervalos e coerência, tendo a análise sido realizada utilizando o software STATA, versão 8 (StataCorp, College Station, TX, EUA). A precisão das proporções (intervalo de confiança de 95%) foi estimada tendo em conta o desenho da amostragem por aglomerados utilizando a infraestrutura de saúde como principal unidade de amostragem. A análise foi realizada para cada distrito em separado e para dois distritos combinados. A nossa análise primária incidiu sobre os pacientes febris

que se apresentaram para uma consulta inicial sem sinais de doença grave. Considerou-se que um paciente tinha febre se, durante o reexame, fossem relatados antecedentes de febre nas últimas 48 horas ou se a temperatura axilar fosse  $\geq 37,5$  °C. A visita inicial do paciente foi definida durante o reexame como a primeira visita à infraestrutura em questão devido ao presente episódio de doença. O tratamento como paciente externo pelo clínico da infraestrutura foi utilizado como indicador indireto de doença sem gravidade. Os procedimentos de avaliação clínica eram considerados realizados se o funcionário dos serviços de saúde perguntasse sobre a presença do sintoma, se o paciente comunicasse espontaneamente o sintoma ou se o observador pudesse determinar claramente que o paciente possuía a informação de interesse. A sensibilidade, a especificidade e os valores predictivos positivos e negativos (NPV) da leitura de rotina das lâminas para diagnóstico da malária foram calculados por comparação com o padrão de qualquer parasitemia definida por resultados concordantes de dois técnicos de microscopia peritos. O rácio de verosimilhança positiva foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: sensibilidade/1-especificidade.

#### Aprovação ética

A comissão nacional de revisão ética do KEMRI emitiu a autorização ética para este estudo (n.º de referência 681).

#### Resultados

##### Descrição da amostra da pesquisa

Avaliámos 478 consultas, em ambulatório, de pacientes com mais de 5 anos de idade que foram vistos por 31 funcionários dos serviços de saúde em 17 infraestruturas de saúde com serviços de microscopia funcionais situadas em dois distritos. Nenhum funcionário dos serviços de saúde ou paciente recusou participar na pesquisa. Das 478 consultas, não foi possível examinar à saída 42 pacientes (8,8%), os quais foram excluídos da análise. Dos restantes 436 pacientes, 27 pacientes iam ter uma consulta de seguimento, 23 foram encaminhados para serem hospitalizados e 27 tinham valores em falta que impediram a classificação definitiva como paciente externo durante uma visita inicial. Por conseguinte, a nossa análise final inclui 359 pacientes, 203 (56,6%) de Kwale e 156 (43,5%) de Greater Kisii. Quase metade das consultas (47,1%) foi realizada em hospitais subdistritais, 37,3 em centros de saúde e 15,6% em dispensários. A maioria dos pacientes tinha mais de 15 anos de idade (79,5%) e a maioria das consultas foi realizada por profissionais de saúde (61,0%) e não por enfermeiros (36,5%).

##### Características da avaliação clínica

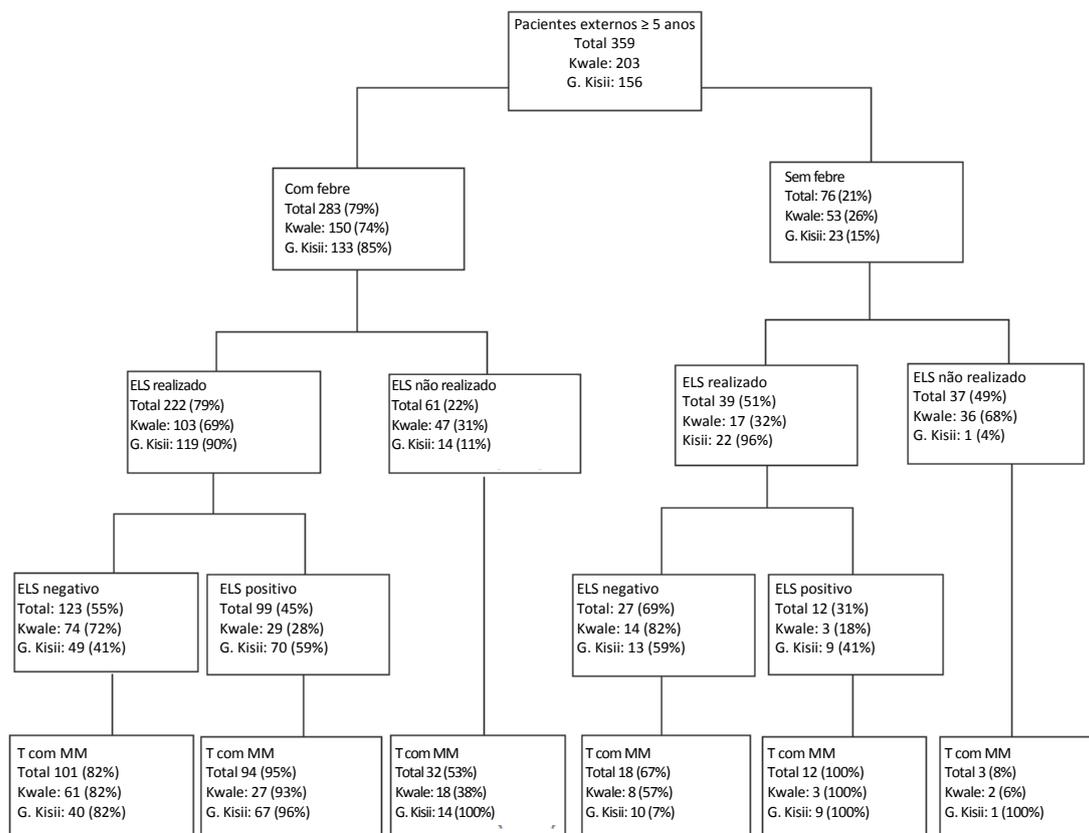
Nas 359 consultas analisadas, o tempo de consulta médio e mediano foi de 4,7 e 4,0 minutos, respectivamente. Os

de saúde perguntaram rotineiramente a 61,0% (CI 95%: 47,2–75,0) dos pacientes se tinham antecedentes de febre, mas apenas 16,4% (CI 95%: 3,7–29,1) mediram rotineiramente a temperatura. A palidez conjuntival foi verificada em 60,6% (CI 95%: 52,3–68,8) dos pacientes. A tosse foi verificada em 36,8% (CI 95%: 30,7–42,9) dos pacientes. Os seguintes procedimentos clínicos foram realizados em 13,9–21,7% dos pacientes: avaliação da dor torácica, diarreia e vômitos; auscultação do tórax e palpação do baço. Menos de 6% dos pacientes foram sujeitos aos seguintes procedimentos: avaliação de dificuldades respiratórias, problemas nos ouvidos, corrimento nasal e dores de garganta; medição da frequência respiratória; e inspecção da garganta e ouvidos. Não foram observadas diferenças significativas na execução de qualquer procedimento entre os distritos ou grupos subsequentemente categorizados como encaminhados para a realização de exames microscópicos de rotina ou não, ou categorizados de acordo com o resultado do exame de lâmina de sangue de rotina (positivo e negativo).

##### Utilização e interpretação da lâmina para diagnóstico da malária

A figura 1 ilustra o padrão, específico para cada distrito, da actual prática clínica de rotina das 17 infraestruturas de saúde sobre a utilização e interpretação dos resultados das lâminas de sangue com respeito à presença de febre e à prescrição de tratamento para a malária. A proporção de pacientes que se apresentaram para uma consulta inicial e foram tratados como pacientes externos que relatou antecedentes de febre ou que apresentou uma temperatura axilar  $\geq 37,5$  °C foi de 78,8% (CI 95%: 73,0–84,7) sem que tenha ocorrido uma diferença significativa entre os dois distritos. Na globalidade, 261 pacientes (72,7%, CI 95%: 60,8–84,6) foram sujeitos a um exame de lâmina para diagnóstico da malária, com maior frequência em Greater Kisii (90,4, CI 95%: 85,1–95,6) do que no distrito de Kwale (59,1, CI 95%: 44,4–73,8). Apenas 26 (9,1%) pacientes foram encaminhados para a realização de exames microscópicos sem que lhes tenha sido realizado um exame de lâmina de sangue. De entre todos os pacientes com febre, foi realizado um exame de lâmina de sangue para diagnóstico da malária a 78,5% dos pacientes (CI 95%: 69,5–87,4), contudo, 51,3% (CI 95%: 28,4–74,2) de todos os pacientes sem febre também foram sujeitos a um exame de lâmina de sangue. De entre todos os pacientes que foram sujeitos a exame de lâmina de sangue, 42,5% (CI 95%: 30,5–54,6) obtiveram resultado positivo no exame de lâmina de sangue realizado de acordo com as práticas de microscopia de rotina. Os resultados positivos nos exames de lâmina para diagnóstico da malária foram mais comumente relatados em Greater Kisii (56,0, CI 95%: 41,2–70,8) do que no distrito de Kwale (26,7, CI 95%: 16,7–36,6). Curiosamente, de entre os 39 pacientes sem febre que foram sujeitos a um exame de lâmina de sangue de rotina na infraestrutura de saúde, 12 (30,8%) foram registados como positivos mas nenhum foi confirmado como positivo aquando do exame das lâminas do estudo pelos técnicos de microscopia peritos.

Quase todos os pacientes que obtiveram um resultado positivo no exame de lâmina de rotina receberam tratamento para a malária (95,5, CI 95%: 91,3–99,7); porém, os funcionários dos serviços de saúde prescreveram tratamento para a malária a 79,3% (CI 95%: 65,8–92,9) dos pacientes que obtiveram um resultado negativo no exame de lâmina de rotina.



**Figura 1** Procedimento clínico para crianças mais velhas e adultos que se apresentaram em 17 infraestruturas de saúde com serviço de microscopia funcional, indicando a utilização e interpretação dos resultados dos exames de lâmina de sangue (ELS) com respeito à presença de febre e tratamento (T) com um medicamento para a malária (MM): resultados de distritos do Quênia com níveis de transmissão da malária elevados (Kwale) e reduzidos (Greater Kisii).

A variabilidade desta prática entre cada um dos clínicos não pôde ser significativamente comparada devido ao reduzido número de observações por clínico. Contudo, observou-se que todos os clínicos ignoraram alguns resultados negativos. O número de pacientes que não foram sujeitos a um exame de lâmina para diagnóstico da malária e aos quais foi prescrito um medicamento para a malária foi significativamente menor (35,7, CI 95%: 19,2-52,2). Não foi observada qualquer diferença significativa entre os dois distritos no que se refere à prescrição de tratamentos para a malária em caso de resultado negativo no exame de lâmina de rotina: a 78,4% (CI 95%: 54,9–100) dos pacientes no distrito de Kwale e 80,6% (CI 95%: 68,7–92,6) no distrito de Kisii foram prescritos medicamentos para a malária.

Foi observada uma diferença significativa nas práticas de tratamento consoante o resultado do exame de lâmina de sangue (Tabela 1).

A monoterapia com SP, a terapia de primeira linha recomendada em caso de malária sem complicações no Quênia, foi mais comumente prescrita aos pacientes com resultado negativo no exame de lâmina para diagnóstico da malária (60,7, CI 95%: 48,5–72,8) do que a pacientes com resultado positivo no mesmo exame (32,4, CI 95%: 19,9–45,0). Em contrapartida, os medicamentos de segunda linha foram mais comumente prescritos aos pacientes com resultados positivos nos exames de lâmina do que aos pacientes com um resultado negativo no mesmo exame (Tabela 1). A amodiaquina ou a quinina, seja como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos para a malária, foi prescrita a apenas 14,7% (CI 95%: 4,4–24,9) dos pacientes com um resultado negativo no exame de lâmina, comparativamente a 57,7% (CI 95%: 44,0–71,4) dos pacientes com um resultado positivo no mesmo exame. Foi observado em ambos os distritos um padrão semelhante na utilização dos medicamentos de primeira e segunda linha em relação aos resultados positivos e negativos nos exames de lâmina de rotina, não tendo sido demonstrada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os distritos.

D. Zurovac *et al.* Exames microscópicos para diagnóstico da malária no Quênia

Tratamento prescrito	ELS positivo (n = 111)		ELS negativo (n = 150)		ELS não realizado (n = 98)		Total (n = 359)		Tabela 1 Prescrições para crianças mais velhas e adultos que foram tratados como pacientes externos após uma visita inicial, de acordo com os resultados de rotina dos exames de lâmina de sangue (ELS)
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	
SP*	36	32,4	91	60,7	19	19,4	146	40,7	
Amodiaquina†	38	34,2	16	10,7	10	10,2	64	17,8	
Quinina†	13	11,7	5	3,3	2	2,0	20	5,6	
SP + quinina	6	5,4	0	0	0	0	6	1,7	
SP + cloroquina	4	3,6	3	2,0	3	3,1	10	2,8	
Amodiaquina + quinina	3	2,7	0	0	0	0	3	0,8	
SP + amodiaquina	2	1,8	1	0,7	0	0	3	0,8	
Artemisinas	2	1,8	1	0,7	0	0	3	0,8	
Cloroquina + amodiaquina	2	1,8	0	0	1	1,0	3	0,8	
Proguanil	0	0	2	1,3	0	0	2	0,6	
Sem tratamentos para a malária	5	4,5	31	20,7	63	64,3	99	27,6	
Antipirético prescrito	106	95,5	137	91,3	69	70,4	312	86,9	
Antibiótico prescrito	57	51,4	88	58,7	62	63,3	207	57,7	

\* A sulfadoxina-pirimetamina (SP) é o medicamento de primeira linha recomendado a nível nacional para a malária sem complicações.  
 † A amodiaquina e a quinina são os medicamentos de segunda linha recomendados a nível nacional para a malária sem complicações.

Ocorreu uma utilização elevada de antipiréticos e antibióticos independentemente de o exame de lâmina ter resultado positivo (95,5% e 51,4%, respectivamente), negativo (91,3% e 58,7%, respectivamente) ou não ter sido solicitado (70,4% e 63,3%, respectivamente).

**Exactidão dos exames microscópicos de rotina para o diagnóstico da malária**

No caso de 261 pacientes que foram sujeitos ao exame de lâmina de rotina para diagnóstico da malária foi preparada uma lâmina de estudo adicional, que foi lida por dois técnicos de microscopia peritos durante os trabalhos pós-pesquisa. A taxa de positividade dos exames microscópicos realizados pelos peritos foi de 13,4% (CI 95%: 7,8–19,0), sem diferença significativa entre os distritos com níveis elevados e reduzidos de transmissão da malária: 10,0% (CI 95%: 6,1–13,9) das lâminas de sangue do distrito de Kwale e 16,3% (CI 95%: 6,1–26,5) das lâminas de sangue do distrito de Greater Kisii obtiveram resultado positivo para a malária no exame microscópico realizado pelos peritos.

Utilizando dados reunidos em ambos os distritos, a sensibilidade e especificidade dos resultados dos exames de lâmina de sangue de rotina para identificar uma lâmina de sangue positiva pelo exame microscópico realizado pelos peritos foram de 68,6% (CI 95%: 55,2–82,0) e 61,5% (CI 95%: 48,6–74,5), respectivamente. O valor predictivo positivo (PPV) foi muito reduzido, 21,6% (CI 95%: 10,4–32,9) enquanto o NPV foi elevado, 92,7% (CI 95%: 89,7–95,6). Não foram observadas diferenças significativas nos valores predictivos entre os distritos: os PPV foram de 18,8% (CI 95%: 9,0–28,5) e 22,8% (CI 95%: 4,2–41,4) nos distritos de Kwale e Greater Kisii, respectivamente, enquanto os NPV foram de 93,2% (CI 95%: 90,0–96,3) e 91,9% (CI 95%: 85,4–98,4), respectivamente. O rácio de verosimilhança positiva foi baixo em ambos os distritos

(2,08 em Kwale e 1,50 em Greater Kisii), bem como nos dois distritos combinados (1,82). Os resultados sobre a exactidão dos exames microscópicos de rotina nos dois distritos são apresentados na Tabela 2.

**Discussão**

O diagnóstico da malária baseado nos parasitas está a ser alvo de atenção renovada à luz da distribuição generalizada de novos medicamentos mais dispendiosos e, possivelmente, com menores margens de segurança (Nosten e Brasseur 2002; Amexo *et al.* 2004; Barnish *et al.* 2004). O nosso estudo, realizado em 17 infraestruturas de saúde com serviços de microscopia funcionais do Quênia, em duas zonas com diferentes níveis de transmissão da malária, demonstrou que os exames microscópicos para o diagnóstico da malária eram comumente utilizados entre as crianças mais velhas e os adultos. Contudo, as indicações clínicas para a sua utilização foram frequentemente inapropriadas: mais de metade dos pacientes sem indícios de febre foram encaminhados para realizar exames microscópicos, sendo que apesar de o laboratório ter relatado que 31% destes pacientes tinham indícios de infecção, tal facto não foi, em qualquer um dos casos, confirmado pelo exame de uma lâmina paralela por um perito. Além disso, apesar de quase todos os pacientes que obtiveram resultado positivo no exame de lâmina de rotina terem recebido tratamento para a malária (96%), a interpretação clínica dos resultados negativos nos exames de lâmina para diagnóstico da malária foi caracterizada por uma tendência esmagadora em ignorar o resultado e prescrever um medicamento para a malária (79%). Estes resultados estão em consonância com as observações realizadas no Benin (Holtz e Kachur 2000), na Zâmbia (Barat *et al.* 1999) e no distrito de Bungoma no Quênia (Barat e Kramer 1999).

Existem várias explicações possíveis para esta prática. Em primeiro lugar, os prescritores podem ver os resultados dos exames de lâmina de sangue

D. Zurovac *et al.* Exames microscópicos para diagnóstico da malária no Quênia

**Tabela 2** Taxa de positividade dos exames de lâmina e exactidão dos exames microscópicos de rotina para diagnóstico da malária comparadas com um padrão de microscopia: resultados de 17 infraestruturas de saúde de dois distritos com diferentes níveis de transmissão da malária no Quênia

	Kwale (transmissão elevada)			Greater Kisii (transmissão reduzida)			Total		
	N.º/N	%	CI 95%	N.º/N	%	CI 95%	N.º/N	%	95
Taxa de positividade da lâmina (microscopia de rotina)	32/120	27	17, 37	79/141	56	41, 71	111/261	43	31
Taxa de positividade da lâmina (microscopia por perito)	12/120	10	6, 14	23/141	16	6, 27	35/261	13	8
Sensibilidade	6/12	50	19, 81	18/23	78	64, 93	24/35	69	55
Especificidade	82/108	76	68, 84	57/118	48	28, 68	139/226	62	49
Valor predictivo positivo	6/32	19	9, 29	18/79	23	4, 41	24/111	22	10
Valor predictivo negativo	82/88	93	90, 96	57/62	92	85, 98	139/150	93	90
Rácio de verosimilhança positiva	2,08			1,50			1,82		

mais como uma ferramenta para confirmar a sua suspeita clínica do que para afastar a hipótese de malária. Sustentando esta possibilidade, observámos ser mais comum a prescrição de tratamento para a malária a pacientes aos quais foi realizado um exame de lâmina de sangue do que a pacientes aos quais esse exame não foi realizado. Em segundo lugar, o diagnóstico e tratamento da malária podem ser simplesmente uma estratégia clínica "conveniente" para evitar a busca, mais complicada, de outras causas da doença apresentada. No nosso estudo, os pacientes com resultado negativo no exame de lâmina tinham maior probabilidade de lhes ser prescrita SP do que os pacientes com resultado positivo no mesmo exame, aos quais foram normalmente prescritos tratamentos de segunda linha, não nos tendo sido possível demonstrar se as práticas de avaliação eram mais completas no caso dos pacientes com resultado negativo no exame de lâmina do que no caso dos pacientes com resultado positivo no mesmo exame. Em terceiro lugar, os clínicos podem duvidar da qualidade dos exames microscópicos, o que conduz à falta de confiança quando é apresentado um resultado negativo num exame de lâmina para diagnóstico da malária. De acordo com as nossas observações, o NPV dos exames microscópicos de rotina foi elevado (93%), o que deveria transmitir alguma confiança aos prescritores no sentido de os resultados negativos nos exames de lâmina serem verdadeiramente negativos. Contudo, isto reflecte em parte o facto de em ambos os contextos estudados de transmissão elevada e reduzida a prevalência de malária confirmada ter sido baixa nestas faixas etárias.

A baixa prevalência da "malária verdadeira" em ambos os contextos de transmissão entre os pacientes com 5 ou mais anos (10% na zona de transmissão e elevada e 16% na zona de transmissão reduzida) também explica em parte o baixo PPV dos exames microscópicos de rotina na detecção da malária verdadeira em ambos os contextos. Por conseguinte, aproximadamente quatro dos cinco resultados positivos nos exames de lâmina de rotina relatados eram, de facto, negativos. Estes resultados são semelhantes aos que foram obtidos num estudo realizado recentemente na Tanzânia, onde a taxa de positividade dos exames de lâmina de investigação entre os pacientes com mais de 5 anos de idade que foram internados no hospital com malária grave não divergiu entre os contextos de transmissão elevada das terras baixas (19%) e reduzida das terras altas (22%) (Reyburn *et al.* 2004). Contudo, apesar de a baixa prevalência de malária verdadeira ajudar a explicar os PPV baixos, existe claramente um problema grave com a qualidade dos exames microscópicos de rotina. Mesmo a uma prevalência de

malária verdadeira de 10% o PPV dos exames microscópicos de rotina poderiam subir para 50% com um rácio de verosimilhança positiva de 9 se os exames de microscopia de rotina fossem 90% sensíveis e 90% específicos quando comparados com a microscopia-padrão – o que não é um padrão irrazoável para um plano de garantia de qualidade laboratorial. Reconhecemos ser provável que a idade produza um efeito acrescido sobre a prevalência da "malária verdadeira" e sobre os valores predictivos; contudo, o facto de ter sido efectuado um pequeno número de observações em crianças mais velhas, com idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos, impediu a realização de comparações significativas com os pacientes adultos.

Por último, gostaríamos de realçar o possível efeito da ambiguidade das directrizes nacionais. As directrizes estipulam que "em certos casos, o resultado do exame de lâmina pode ser negativo mesmo quando o paciente tem malária" (Ministério da Saúde 1998). Encontramos recomendações semelhantes nas directrizes internacionais (OMS 2003a), continuando a ser promovidas instruções semelhantes para a interpretação dos testes de diagnóstico rápido da malária (OMS 2003b). Estas declarações ambíguas enfraquecem o objectivo da introdução de diagnósticos que visem promover a utilização racional dos medicamentos. A alteração das directrizes internacionais e nacionais, pelo menos no tocante às crianças mais velhas e aos adultos (cujo risco de doença está a diminuir rapidamente), parece ser um pré-requisito para melhorar o valor dos serviços de diagnóstico na gestão de casos de malária.

A alteração efectiva dos actuais comportamentos de diagnóstico pode resultar em poupanças significativas nos custos com medicamentos. Num hospital do Malawi, a introdução do diagnóstico por microscopia para os pacientes adultos, acompanhada por instruções para respeitar os resultados negativos resultou em poupanças anuais de 3% do orçamento global anual para medicamentos do hospital (Jonkman *et al.* 1995). No Quênia, a arteméter-lumefantrina (AL), caracterizada pelo facto de ser um tratamento para adultos 30 vezes mais dispendioso do que o tratamento com SP, foi anunciada como o novo tratamento de primeira linha para a malária sem complicações (Ministério da Saúde 2004). Uma única alteração nas práticas de diagnóstico – o respeito pelos resultados parasitológicos – poderia resultar em poupanças significativas no âmbito da política de tratamento com AL do Quênia, ainda que não fossem introduzidas melhorias

na exactidão dos exames microscópicos. Contudo, o nosso estudo sugere que essa alteração nas práticas seria efectuada à custa de uma redução de 31% na sensibilidade de identificação de casos verdadeiros e resultaria no envio para casa, sem um medicamento para malária, de 1 em cada 24 pacientes externos com mais de 5 anos de idade, não obstante estarem parasitêmicos. Desconhecem-se os riscos de um compromisso desta natureza. Contudo, é provável que sejam reduzidos entre as crianças mais velhas e entre os adultos com malária sem complicações, que são consideravelmente menos vulneráveis ao desenvolvimento de complicações graves, potencialmente fatais.

A solução ideal, que permitiria reduzir o risco de fracasso no tratamento dos casos verdadeiros e realizar poupanças ainda mais significativas com o custo dos medicamentos, consistiria na melhoria da exactidão dos exames microscópicos para o diagnóstico da malária, acompanhada pela alteração das práticas de diagnóstico. Uma exactidão ideal de 100% nos exames microscópicos de diagnóstico da malária é, muito provavelmente, uma meta pouco realista tendo em conta as condições existentes no terreno. Sensibilidades e especificidades de 90% são metas mais realistas e suficientemente aceitáveis para justificar as intervenções que se centrem na alteração das práticas de diagnóstico clínico. A introdução de melhorias na exactidão dos exames microscópicos de diagnóstico da malária representa um desafio para os serviços laboratoriais do Quênia, cujo funcionamento é actualmente deficiente. Contudo, as recentes experiências positivas relatadas no Gana sugerem ser possível alcançar, a nível nacional, melhoramentos significativos na exactidão dos exames microscópicos para diagnóstico da malária (Bates *et al.* 2004). As melhorias introduzidas nos serviços de diagnóstico teriam, posteriormente, de se traduzir na melhoria da prática clínica, em particular no que se refere ao respeito pelos resultados negativos dos exames de lâmina. A alteração de qualquer prática clínica constitui uma tarefa difícil, e as intervenções têm registado diferentes níveis de sucesso (Ross-Degnan *et al.* 1997; OMS 2001b); contudo, vários estudos recentes sugerem ser possível melhorar a qualidade dos cuidados ambulatoriais em África (Armstrong-Shellenberg *et al.* 2004; Gouws *et al.* 2004). A introdução de melhoramentos nos laboratórios, acompanhada pelo aperfeiçoamento das práticas clínicas, pode, na era das ACT, reduzir efectivamente os custos com medicamentos para a malária.

#### Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio financeiro da Iniciativa Fazer Recuar a Malária, da AFRO (AFRO/WHO/RBM# AF/ICP/CPC/400/XA/00), do The Wellcome Trust, do Reino Unido e do Instituto de Investigação Médica do Quênia. DZ agradece o apoio por parte da MSF-France. RWS é um colaborador principal do Wellcome Trust (#058992) e ME é um colaborador de desenvolvimento de carreira do Wellcome Trust (# 050563). Agradecemos a Bruce Larson pelos comentários sobre as versões anteriores, e a Lydia Mwangi, Lucy Muhunyo e Lidija Ugarkovic pela sua ajuda no tratamento dos dados, bem como a todos os funcionários dos serviços de saúde e pacientes que participaram no estudo. Este artigo é publicado com a permissão do director do KEMRI.

#### Referências

- Amexo M, Tolhurst R, Barnish G e Bates I (2004) Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable. *The Lancet* **364**, 1896–1898.
- Armstrong-Schellenberg J, Bryce J, de Savigny D *et al.* (2004) The effect of integrated management of childhood illness on observed quality of care of under-fives in rural Tanzania. *Health Policy and Planning* **19**, 1–10.
- Barat LM e Kramer MH (1999) Assessment of Microscopic Diagnosis of Malaria at Eight Health Facilities in Bungoma District, Kenya. Centers for Disease Control and Prevention. Relatório Final da Deslocação.
- Barat LM, Chippa J, Kolczak M e Sukwa T (1999) Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **60**, 1024–1030.
- Barnish G, Bates I e Iboru J (2004) Newer drug combinations for malaria. *British Medical Journal* **328**, 1511–1512.
- Bates I, Bekoe V e Asamoah-Adu A (2004) Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana. *Malaria Journal* **3**, 38.
- Bosman A e Olumese P (2004) *Current Trends in Malaria Treatment: Artemisinin-Based Combination Therapy*. Departamento da Iniciativa Fazer Recuar a Malária, Organização Mundial de Saúde, Genebra, Março de 2004.
- Chandramohan D, Carneiro I, Kavishwar A, Brughra R, Desai V e Greenwood BM (2001) A clinical algorithm for the diagnosis of malaria: results of an evaluation in an area of low endemicity. *Tropical Medicine and International Health* **6**, 505–510.
- East African Network for Monitoring of Antimalarial Treatment (EANMAT) (2003) The efficacy of antimalarial monotherapies, sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine in East Africa: implications for sub-regional policy. *Tropical Medicine and International Health* **8**, 860–867.
- Font F, Gonzalez M, Nathan R *et al.* (2001) Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-eastern Tanzania. *Tropical Medicine and International Health* **6**, 423–428.
- Genton B, Smith T, Baea K *et al.* (1994) Malaria: how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **88**, 537–541.
- Gouws E, Bryce J, Habicht JP *et al.* (2004) Improving antimicrobial use among health workers in first-level facilities: results from the multi-country evaluation of the integrated management of childhood illness strategy. *Bulletin of the World Health Organisation* **82**, 509–515.
- Holtz TH e Kachur SP (2000) *Assessment of Microscopic Diagnosis of Malaria at Subprefectural Health Facilities in Oueme Department, Benin*. Centers for Disease Control and Prevention. Relatório Final.
- Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO *et al.* (1995) Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bulletin of the World Health Organisation* **73**, 223–227.

D. Zurovac *et al.* Exames microscópicos para diagnóstico da malária no Quênia

- Ministério da Saúde (1998) *National Guidelines for Diagnosis, Treatment & Prevention of Malaria for Health Workers*. República do Quênia, Nairobi.
- Ministério da Saúde (2001) *Malaria Situation Analysis 1998–2000*. Relatório preparado pela Divisão de Controlo da Malária, Ministério da Saúde e Programa de Colaboração KEMRI/Wellcome Trust, Nairobi.
- Ministério da Saúde (2004) *National Symposium on Next Anti-Malarial Treatment Policy in Kenya*. 5–6 de Abril de 2004, Naiwasha, Quênia.
- Mwangi TW, Mohammed M, Dayo H, Snow RW e Marsh K (2005) Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Tropical Medicine and International Health* **10**, 530–536.
- Myint HY, Tipmanee P, Nosten F *et al.* (2004) A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **98**, 73–81.
- Nosten F e Brasseur P (2002) Combination therapy for malaria: the way forward? *Drugs* **62**, 1315–1329.
- Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C *et al.* (2004) Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *British Medical Journal* **329**, 1212–1215.
- Ross-Degnan D, Laing R, Santoso B *et al.* (1997) *Improving Pharmaceutical use in Primary Care in Developing Countries: A Critical Review of Experience and Lack of Experience*. Apresentação em conferência, Conferência Internacional sobre a Melhoria da Utilização dos Medicamentos (ICIUM), Chiang Mai, Tailândia, 1–4 de Abril.
- Snow RW e Marsh K (1998) New insights into the epidemiology of malaria relevant for disease control. *British Medical Bulletin* **54**, 293–309.
- Snow RW, Craig MH, Newton CRJ e Steketee RW (2003) *The Public Health Burden of Plasmodium falciparum Malaria in Africa: Deriving the Numbers*. Documento de trabalho 11, Disease Control Priorities Project. Bethesda, MD, EUA: Fogarty International Center, National Institutes of Health. Agosto de 2003 <http://www.fic.nih.gov/dcpp>.
- Talisuna AO, Bloland P e D'Alessandro U (2004) History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance. *Clinical Microbiology Reviews* **17**, 23–254.
- Trape JF e Rogier C (1996) Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitology Today* **12**, 236–240.
- OMS (2000) *WHO Expert Committee on Malaria*. WHO Technical Report Series, n.º 892, Genebra.
- OMS (2001a) Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a technical consultation. WHO/CDS/RBM/2001.35, Genebra.
- OMS (2001b) *Interventions and Strategies to Improve the Use of Antimicrobials in Developing Countries*. Programa de Gestão de Medicamentos WHO/CDS/CSR/DRS/2001.9. OMS, Genebra
- OMS (2002) *Health Facility Survey for Integrated Child Health Services. Divisão de Desenvolvimento de Saúde de Crianças e Adolescentes*. OMS, Genebra
- OMS (2003a) *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malaria in the African Region*. AFR/MAL/03.01. OMS, Escritório Regional para a África, Brazzaville.
- OMS (2003b) *Malaria Rapid Diagnosis: Making it Work*. Relatório de reunião 20–23 de Janeiro de 2003. RS/2003/GE/05(PHL). OMS, Escritório Regional para o Pacífico Oeste.

**Autor correspondente** D. Zurovac, Malaria Public Health & Epidemiology Group, Centre for Geographic Medicine, Kenya Medical Research Institute/Wellcome Trust Collaborative Programme, P.O. Box 43640, 00100 GPO, Nairobi, Quênia. Tel.: +254 202720 Fax: +254 20 2711673; E-mail: dzurovac@wtnairobi.mimcom.net

**Microscopie et prise en charge des patients malariques ambulatoires chez les enfants plus âgés et les adultes au Kenya**

**OBJECTIF** Evaluer la précision de la lecture des lames et de l'interprétation des résultats dans la microscopie de la malaria sous des conditions opérationnelles.

**MÉTHODES** Etude transversale basée sur une série d'outils d'évaluation de la qualité de la prise en charge dans des services gouvernementaux réalisant une microscopie pour la malaria, dans deux districts du Kenya avec différentes intensités de la transmission de la malaria. Tous les patients de plus de 5 ans se présentant dans le département des patients ambulatoires ont été inclus dans l'étude.

**RÉSULTATS** 359 consultations ont été réalisées par 31 cliniciens dans 17 services. L'évaluation clinique était sub-optimale. Une microscopie de frottis sanguin a été effectuée pour 72,7% des patients représentant 78,5% des patients fébriles et 51,3% des patients non fébriles. 95,5% des patients avec frottis microscopiquement positif et 79,3% des patients avec un frottis négatif ont reçu un traitement antimalarique. La monothérapie à sulphadoxine-pyremethamine était plus couramment prescrite pour les patients avec un test négatif (60,7%) que pour les patients avec un test positif (32,4%). Cependant, l'amodiaquine ou la quinine était prescrite chez seulement 14,75% des patients avec un test négatif comparé à 57,7% des patients avec un test positif. La prévalence de malaria confirmée était faible autant dans la région à haute (10,0%) que dans celle à faible (16,3%) transmission de la malaria. D'après les données combinées des deux endroits, la sensibilité de la microscopie en routine était de 68,6%, sa spécificité 61,5%; sa valeur prédictive positive 21,6% et sa valeur prédictive négative 92,7%.

**CONCLUSION** Les bénéfices potentiels de la microscopie ne sont pas actuellement atteints à cause de la faible qualité du test de routine. En plus, les directives cliniques ambiguës pour le traitement des enfants moins jeunes et des adultes à frottis sanguins négatifs compromettent l'usage rationnel des médicaments antifébriles.

**mots clés** malaria, microscopie, interprétation, précision, Kenya

**Manejo microscópico y en consultas externas de casos de malaria en niños y adultos en Kenia**

**OBJETIVO** Evaluar la exactitud de la lectura por microscopia de láminas para malaria, y la interpretación correcta de los resultados, bajo condiciones operacionales en Kenia.

**MÉTODOS** Estudio coseccional, utilizando una serie de herramientas para evaluar la calidad, en centros gubernamentales con microscopia para malaria en dos distritos de Kenia con diferente intensidad de transmisión de malaria. Todos los pacientes de más de 5 años que se presentaron en consultas externas fueron incluidos en el estudio. Dos microscopistas expertos evaluaron la exactitud de los resultados de las lecturas de rutina de las láminas.

**RESULTADOS** Analizamos 359 consultas realizadas por 31 clínicos en 17 centros. La evaluación clínica fue deficiente: se realizaron láminas a 72.7% de los pacientes, que representaban un 78.5% de los pacientes con fiebre y 51.3% de los pacientes sin fiebre. Un 95.5% de los pacientes con un resultado positivo en la lectura de la lámina por microscopia y un 79.3% de los pacientes con un resultado negativo, recibieron tratamiento antimalárico. La monoterapia con sulfadoxina-pirimetamina más comúnmente prescrita a pacientes con un resultado negativo en la lectura de la lámina (60.7%) que a pacientes con un resultado positivo (32.4%). Por otro lado, la amodiaquina o la quinina fueron prescritas a solo un 14.7% de los pacientes con un resultado negativo por microscopia, comparado con un 57.7% de los pacientes con un resultado positivo. La prevalencia de malaria confirmada fue baja, tanto en áreas de alta (10.0%) como de baja (16.3%) transmisión. Al combinar los datos de ambos lugares, la sensibilidad de la microscopia de rutina fue del 68.6%; la especificidad del 61.5%; su valor predictivo positivo, 21.6% y su valor predictivo negativo, 92.7%.

**CONCLUSIONES** Los beneficios potenciales de la microscopia no son actualmente evidentes debido a la mala calidad de las pruebas de rutina. Unas guías clínicas ambiguas que permiten el tratamiento de niños mayores y adultos con una lámina negativa, también debilitan el uso racional de los medicamentos para malaria.

palabras clave malaria, microscopia, interpretación, exactitud, Kenia

Data de publicação: 2010

TACT em colaboração com:



Manual desenvolvido pela WellSense  
International Public Health Consultants  
[www.wellsense-iphc.com](http://www.wellsense-iphc.com)

Concepção gráfica do manual por: Philip  
Talbot & Neil Henderson  
[www.philipTalbot.co.uk](http://www.philipTalbot.co.uk)