



**INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL**
DESDE 1902



**UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA**

Universidade Nova de Lisboa
Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**Abordagens e desafios para o controlo da malária em
Moçambique**

Dalila Annette Rodrigues Cassy

TESE PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL

Julho, 2019



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

Universidade Nova de Lisboa
Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Abordagens e desafios para o controlo da malária em
Moçambique

Tese apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de
Doutor em Medicina Tropical

Autor: Dalila Annette Rodrigues Cassy

Orientador: Prof. Doutor Saraiva da Cunha

Coorientadores: Prof. Doutora Filomena Martins Pereira

Prof. Doutor Eduardo Samo Gudo Júnior

Comissão Tutorial: Prof. Doutor Saraiva da Cunha

Prof. Doutora Filomena Martins Pereira

Prof. Doutora Maria do Rosário Martins

Prof. Doutor Luís Varandas

Autor: Daíila Annette Rodrigues Cassy

Título: Abordagens e desafios para o controle da malária em Moçambique



“Se você pensa que é pequeno demais para fazer a diferença, tente dormir em um quarto fechado com um mosquito!”

- Provérbio Africano

ELEMENTOS BIBLIOGRÁFICOS RESULTANTES DESTA TESE

Na altura da entrega desta tese e de acordo com os seus resultados, existe um artigo publicado, dois em fase de preparação para submissão.

1. Cassy A, Saifodine A, Candrinho B, Martins MdR, da Cunha S, Pereira FM, Samo Gudo E: **Care-seeking behaviour and treatment practices for malaria in children under 5 years in Mozambique: a secondary analysis of 2011 DHS and 2015 IMASIDA datasets.** *Malaria Journal* 2019, **18**:115.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

Bhangy Cassy e Maria Alexandra Fernandes Rodrigues

Por serem a minha inspiração e o meu guia em todos os aspetos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Das coisas mais importantes que aprendi durante este percurso, foi que nem o Doutorado, que é um título individual, conseguimos realizar sozinhos. Por isso, há muitas pessoas que merecem o meu mais sincero agradecimento.

Aos meus pais, por todo o apoio e por que sem eles isto não teria acontecido. Eles têm sido mais do que eu consigo desejar como figura de pais.

Ao meu esposo Marco Caldeira, para quem me faltam palavras. Como ele sempre diz, este Doutorado é nosso. E merece! Afinal, é quem está comigo todos os dias e noites, e por mais que não entenda, tem de viver todos os momentos desta “aventura”.

Aos meus irmãos: ao meu gémeo Danilo, por todos os momentos partilhados e principalmente por ser sempre a quem recorro nos momentos de maior aperto; à Sheyla, por me ter ensinado desde as coisas mais simples até a criação de bases de dados para este trabalho; ao Bachir, por ser sempre o nosso irmão mais velho que no seu jeito único sempre olha por nós.

Ao meu orientador: Professor Saraiva da Cunha, que me acolheu, orientou e animou em todos os momentos. Foi sem dúvida alguém que sempre me transmitiu muita calma e segurança e fez-me manter a coragem nos momentos de dúvida.

Aos meus coorientadores: a Professora Filomena Pereira que desde o primeiro ano tem estado comigo e aturado todos os altos e baixos deste trabalho e me tem guiado como uma mãe; ao Dr. Eduardo Samo Gudo, principalmente por me ter aturado e orientado nas inúmeras vezes que me vi sem rumo e foi sempre ele quem me indicou o caminho a seguir.

À Professora Maria do Rosário Martins, que foi quem me recebeu e orientou logo no início do doutoramento e continua comigo até hoje.

Ao Dr. Abuchahama Saifodine, que acabou orientando este trabalho, sem ter o título de “orientador”, sempre tão atencioso e disponível.

Às famílias Rodrigues, Cassy e Caldeira; avó, tios, primas-irmãs e sobrinhos, por todo o apoio e carinho.

À minha família em Portugal, Eudociana, Caetano, João, Susana, Sérgio, Denise, Bia, Francisco e Alice pois sem eles esta jornada teria sido muito mais difícil.

Às minhas amigas, Aissa, Agnalda e Cintia e amigos Cláudio(s), agradeço por tudo e mais alguma coisa, afinal não me deixam fazer nada sozinha!

Aos meus amigos, Igor, Nair, Ema, Sheila, Virgílio, Denise, Erika, Darlene, Dalila, Celso e outros cujos nomes não foram aqui mencionados (felizmente tenho muitos amigos), por todo o apoio em todos os momentos.

À Fundação Calouste Gulbenkian pelo apoio e confiança.

Aos meus colegas do IHMT, em especial ao Miguelhete que me deu muito apoio e aos tropicalenses: Mónica, Rosemary, Zózima, Jemima, Rodney e Guido.

Aos meus Professores do IHMT e a toda a Direção por terem tornado a minha experiência a melhor possível, a nível pessoal e académico.

Aos meus colegas do INS, em especial aos colegas de sala, pelo apoio moral e ao pessoal do LIC, por todo apoio.

À família Kidz Kare, por permitir que eu pudesse ter o tempo e liberdade para estudar e por garantir que tudo continuasse a funcionar na minha ausência.

Ao Departamento de Pediatria do HCM, em especial às Dra. Mércia Siteo, Dra. Carla Wale e Dra. Luzidina Martins, pelo apoio na recolha de dados, a Direção do HCM e do Departamento de Pediatria do HCM e técnicos de laboratório do Serviço de Urgência de Pediatria do HCM.

Ao MCTESTP pelo apoio, especialmente pelo financiamento do estudo 3.

Aos pacientes e pais que participaram no estudo 3.

A todos vocês, o meu “Muito obrigada”.

RESUMO

Introdução: A malária é um dos principais problemas de saúde pública em Moçambique e, apesar de todos os esforços que têm sido efetuados para o seu controlo, a sua prevalência e mortalidade permanecem elevadas. Este trabalho teve como objetivo avaliar fatores relacionados com a elevada prevalência e mortalidade por malária em diferentes zonas de transmissão, em Moçambique. Para tal foram realizados três estudos: **1-** Comportamento de procura de cuidados de saúde e práticas de tratamento de malária em crianças menores de cinco anos em Moçambique; **2-** Fatores de risco associados a letalidade intra-hospitalar por malária em três unidades sanitárias de uma região de alta incidência de malária, no centro de Moçambique; **3-** Padrões de idade de crianças com malária complicada, numa área de baixa transmissão em Moçambique.

Métodos: **1-** Estudo quantitativo e observacional. Análise secundária de dados do Inquérito Demográfico e de Saúde 2011 e do Inquérito de Indicadores de Imunização, HIV/SIDA e Malária 2015; **2-** Estudo descritivo e retrospectivo, com base na análise dos processos clínicos de doentes hospitalizados com o diagnóstico de malária em três unidades sanitárias da província da Zambézia; **3-** Estudo observacional e transversal, com base na avaliação de doentes dos dois aos 14 anos, internados por malária complicada no Hospital Central de Maputo.

Resultados: **1-** A procura de cuidados de saúde foi de 62.6% (835/1432) em 2011 e 63.7% (974/1529) em 2015 e maioritariamente em unidades sanitárias públicas (86.2%; 773/897 em 2011 e 86.7%; 844/974 em 2015). Foi também maior em mães com nível de escolaridade secundário (AOR=2.27 [95% CI 1.15–4.49]) e no quintil de riqueza baixo, em relação ao mais baixo (AOR=1.46 [95% CI 0.83–1.90]). **2-** Houve 75 mortes em 893 casos (taxa de letalidade: 8,4%). A letalidade foi associada à presença de complicações ($p=0.000$), gravidade da doença ($p=0.001$), idade igual ou superior a 30 anos ($p=0.000$), preenchimento inadequado da ficha clínica do doente ($p=0.013$) e atendimento em unidade sanitária de nível primário ($p=0.000$). **3-** Foram incluídas no estudo 50 crianças, das quais 27 (54.0%) eram menores de cinco anos. O sintoma mais comum foi a febre (49/50; 98%), seguida de vómitos (28/50; 56%) e cefaleias (23/50; 46%). Embora os vómitos e as cefaleias tenham sido mais frequentes entre crianças dos cinco aos 14 anos, não se verificou nenhuma relação entre a idade e a apresentação destes sintomas ($p=0.577$ e $p=0.570$, respetivamente). A frequência de parasitemia elevada foi igual entre os grupos (11/27; 40.7% dos dois aos quatro anos e 9/23; 39.1% dos cinco aos 14 anos).

Conclusões: Há necessidade de se reforçar as estratégias de comunicação para mudança social e de comportamento para aumentar a procura de cuidados de saúde para febre, para reduzir o risco de doença grave e morte. Para reduzir tais mortes é necessário também que haja uma melhoria nos serviços prestados, especialmente em unidades sanitárias de nível primário. É necessário desenvolver estratégias de vigilância para deteção das mudanças epidemiológicas para que se possa intervir de forma adequada nos diferentes contextos de transmissão.

Palavras-chave: malária, mortalidade, controlo, estratégias, Moçambique

ABSTRACT

Introduction: Malaria is one of the major public health problems in Mozambique and, despite all the efforts that have been put in place to its control, its prevalence and mortality remain high. This study aimed to evaluate factors related to the high prevalence and mortality from malaria in different transmission areas in Mozambique. To answer this objective, three studies were implemented: **1-** Care-seeking behavior and malaria treatment practices in children under five years in Mozambique; **2-** Risk factors associated with malaria in-hospital deaths in three health facilities in a high burden malaria region in central Mozambique; **3-** Age patterns of children with complicated malaria in a low-transmission area in Mozambique.

Methods: **1-** Quantitative and observational study. Secondary data analysis of Demographic and Health Survey 2011 and Indicators of Immunization, HIV/AIDS and Malaria Survey 2015; **2-** Descriptive and retrospective study, based on the analysis of the clinical files of hospitalized patients diagnosed with malaria in three health facilities of Zambezia province; **3-** Observational and transversal study, based on the evaluation of patients from two to 14 years of age hospitalized for complicated malaria in Maputo Central Hospital.

Results: **1-** Care-seeking was 62.6% (835/1432) in 2011 and 63.7% (974/1529) in 2015 and was mostly in public health facilities (86.2%, 773/897 in 2011 and 86.7%, 844/974 in 2015). Care-seeking was higher for mothers with secondary education (AOR=2.27 [95% CI 1.15-4.49]) and the poor wealth quintile, compared to the poorest (AOR=1.46 [95% CI 0.83-1.90]). **2-** There were 75 deaths of 893 cases (case fatality rate: 8.4%). Lethality was associated with the presence of complications ($p=0.000$), disease severity ($p=0.001$), 30 years of age or over ($p=0.000$), inadequate patient record filling ($p=0.013$) and assistance in a primary level facility ($p=0.000$). **3-** Fifty children were enrolled, of which 27 (54.0%) were younger than five years. The most common symptom was fever (49/50), followed by vomiting (28/50, 56%) and headache (23/50, 46%). Although vomiting and headache were more frequent among children five to 14 years old, there was no relationship between age and presentation of these symptoms ($p=0.577$ and $p=0.570$, respectively). The frequency of high parasitemia was similar between groups (11/27, 40.7% from two to four years and 9/23, 39.1% from five to 14 years).

Conclusions: There is a need to strengthen social and behavioral change communication strategies to increase care-seeking for fever, thus reducing the risk of developing complications and progression to death. To reduce these deaths, it is also necessary to improve health services provided in the health facilities, especially in the primary level. It is necessary to develop surveillance strategies for epidemiological changes in order to intervene adequately in the different transmission contexts.

Key words: malaria, mortality, control, strategies, Mozambique

Índice

Elementos Bibliográficos resultantes desta tese.....	ii
Dedicatória.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
Índice de Figuras.....	x
Índice de Tabelas.....	xi
Glossário.....	xii
Acrónimos.....	xv
Capítulo 1: Introdução.....	1
1.1 Contextualização e Justificação de Estudo.....	1
1.2 Objetivos e Pergunta de Investigação.....	2
Capítulo 2: Revisão da Literatura.....	3
2.1 Malária: Aspetos Gerais.....	3
2.1.1 Epidemiologia da malária.....	3
2.1.2 Transmissão da malária em Moçambique.....	8
2.1.3 Agentes etiológicos da malária.....	9
2.1.4 Transmissão da malária.....	9
2.1.5 <i>Plasmodium falciparum</i>	9
2.1.6 Imunidade contra a malária.....	11
2.1.7. Coinfeção malária-VIH.....	13
2.1.7 Prevenção.....	14
2.1.8 Apresentação clínica da malária.....	16
2.1.9 Diagnóstico da malária.....	17
2.1.10. Tratamento da malária.....	18
2.2 Serviços de Saúde em Moçambique.....	19
2.2.1 Organização do Serviço Nacional de Saúde.....	19
2.2.2 Acesso aos Serviços de Saúde.....	19
2.2.3 Procura pelos Serviços de Saúde.....	20
2.2.4 Estratégias de controlo da malária em Moçambique.....	20
2.2.5 O Controlo da Malária em Moçambique.....	22
Capítulo 3: Estudo 1.....	25
Introdução.....	25

Objetivos	26
Material e Métodos	26
Resultados	29
Discussão	36
Capítulo 4: Estudo 2.....	40
Introdução	40
Objetivo.....	41
Material e Métodos	41
Resultados	43
Discussão	47
Capítulo 5: Estudo 3.....	51
Introdução	51
Objetivo.....	52
Material e Métodos	52
Resultados	54
Discussão	58
Capítulo 6: Considerações finais.....	61
6.1 Discussão	61
6.2 Conclusões e Recomendações.....	63
6.3 Perspetivas de trabalho.....	64
Referências bibliográficas.....	65
Anexos	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Número	Legenda	Página
1	Estimativa da contribuição dos países no número total de casos de malária em 2016 e 2017	5
2	Número de países em que os casos totais de malária ultrapassaram os 300 000 casos em 2017, e uma redução ou um aumento de mais de 100.000 nos casos de malária ocorridos entre 2016 e 2017, pela região da OMS	6
3	Tendência de casos de malária relatados em Moçambique, nos últimos cinco anos	7
4	Proporção de mortes estimadas por malária atribuíveis aos 15 países com quase 80% das mortes por malária no mundo em 2016	7
5	Estratificação dos distritos de Moçambique em áreas de baixa, média e alta transmissão de malária	8
6	Ciclo de vida de <i>Plasmodium falciparum</i>	10
7	Histórico das estratégias de controlo da malária em Moçambique	24
8	Procura dos cuidados de saúde por província – IMASIDA 2015	32
9	Resultados deste trabalho: Problemas identificados e soluções propostas	64

ÍNDICE DE TABELAS

Número	Legenda	Página
1	Características socioeconómicas e demográficas de crianças menores de cinco anos com história de febre – IDS 2011 e IMASIDA 2015	30
2	Características socioeconómicas e demográficas de crianças menores de cinco anos com história de febre para as quais se procurou cuidados de saúde – IDS 2011 e IMASIDA 2015	31
3	Locais de procura de cuidados de saúde para a febre – IDS 2011 e IMASIDA 2015	33
4	Antimaláricos prescritos – IDS 2011 e IMASIDA 2015	34
5	Fatores associados ao comportamento de procura de cuidados de saúde para crianças menores de cinco anos com febre, IMASIDA 2015	35
6	Características demográficas dos casos de malária	45
7	Fatores associados à letalidade por malária	47
8	Características demográficas de crianças com malária complicada	55
9	Perfil clínico de crianças com malária complicada	56
10	Perfil hematológico de crianças com malária complicada	57
11	Perfil parasitológico de crianças com malária complicada	57

GLOSSÁRIO

Área endêmica - Uma área em que há uma incidência contínua e mensurável de malária e transmissão por mosquitos ao longo de uma série de anos.

Controlo da Malária - Redução da incidência, prevalência, morbidade ou mortalidade da doença para um nível localmente aceitável como resultado de esforços deliberados. Intervenções contínuas são necessárias para manter o controlo.

Controlo Vetorial - Medidas de qualquer espécie contra mosquitos transmissores da malária, destinadas a limitar a sua capacidade de transmitir a doença.¹

Densidade Parasitária - Número de parasitas assexuados por unidade de volume de sangue ou por número de glóbulos vermelhos.

Densidade Parasitária baixa - Presença de parasitas do *Plasmodium* no sangue abaixo de 100 parasitas/ μ l.

Diagnóstico - Processo de estabelecer a causa de uma doença (por exemplo, um episódio febril), incluindo avaliação clínica e teste de diagnóstico.

Diagnóstico parasitológico - Diagnóstico da malária por deteção de parasitas da malária ou antígenos ou genes específicos de *Plasmodium* no sangue de um indivíduo infetado.

Eliminação da Malária - Interrupção da transmissão local (redução à incidência zero de casos indígenas) de um parasita da malária específico em uma área geográfica definida como resultado de atividades deliberadas. Medidas contínuas para impedir o restabelecimento da transmissão são necessárias.²

Erradicação da Malária - Redução permanente a zero da incidência mundial de infeção causada por parasitas da malária humana como resultado de atividades deliberadas. Não é necessária mais nenhuma intervenção após a erradicação.

Esporozoítio - Estádio móvel do parasita da malária que é inoculado quando a fêmea do mosquito *Anopheles* se alimenta e que pode causar infeção.

Esquizonte - Fase do parasita da malária em células do fígado do hospedeiro (esquizontes

¹ Idealmente, o controlo do vetor da malária resulta na redução das taxas de transmissão da malária, reduzindo a capacidade vetorial, até ao ponto em que a transmissão é interrompida.

² A certificação da eliminação da malária em um país exigirá que a transmissão local seja interrompida para todos os parasitas da malária humana.

hepáticos) ou glóbulos vermelhos (esquizontes eritrocitários) que se encontra em divisão nuclear por esquizogonia e, conseqüentemente, tem mais de um núcleo.

Estratificação da Malária - Classificação das áreas geográficas ou localidades de acordo com os determinantes epidemiológicos, ecológicos, sociais e económicos com o objetivo de orientar as intervenções contra a malária.

Estratificação do Risco de Malária - Classificação de áreas geográficas ou localidades, de acordo com fatores que determinam recetividade e vulnerabilidade à transmissão da malária.

Malária - Presença de parasitas de *Plasmodium* no sangue ou nos tecidos, confirmada por testes diagnósticos.³

Malária Grave - Malária aguda com sinais de doença grave e/ou evidência de disfunção de órgãos vitais.

Malária sem complicações - Parasitémia com sintomas, mas sem sinais de gravidade ou evidência de disfunção de órgãos vitais.

Merozoíto - Estágio extracelular de um parasita libertado no plasma do hospedeiro quando um esquizonte hepático ou eritrocítico sofre rotura; os merozoítos podem invadir os glóbulos vermelhos.

Oocineto - Fase móvel do parasita da malária após a fertilização do macrogameta e formação de oocistos precedentes.

Oocisto - A fase do parasita da malária que se desenvolve a partir do oocineto; o oocisto cresce na parede externa do intestino médio do mosquito fêmea.

Parasitémia - Presença de parasitas no sangue.⁴

Plasmodium - Género de parasitas do sangue de protozoários de vertebrados que inclui os agentes etiológicos da malária. *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. vivax* que causam malária em humanos. A infeção humana pelo parasita da malária do macaco *P. knowlesi* e muito ocasionalmente com outras espécies que provocam malária símica pode

³ O teste de diagnóstico pode consistir em microscopia, teste de diagnóstico rápido ou amplificação baseada em ácido nucleico (por exemplo, ensaios de reação em cadeia da polimerase para detetar ADN ou ARN parasita).

⁴ Se esta condição não for acompanhada por sintomas de malária, é conhecida como parasitémia assintomática.

ocorrer em áreas de floresta tropical.

Prevalência da Malária (Prevalência de Parasitas) - Proporção de uma população específica com malária ao mesmo tempo.

Pulverização Intra-domiciliária - Procedimento operacional e estratégia para o controle do vetor da malária envolvendo a pulverização de superfícies interiores de habitações com um inseticida residual para matar ou repelir mosquitos endofílicos.

Quimioprevenção Sazonal da Malária - Administração intermitente de cursos completos de tratamento de um medicamento antimalárico durante a época de malária, para prevenção. O objetivo é manter concentrações terapêuticas de um medicamento antimalárico no sangue durante o período de maior risco de malária.⁵

Rede Mosquiteira Tratada com Inseticida de Longa Duração - Uma rede mosquiteira tratada em fábrica e feita de material no qual o inseticida é incorporado ou preso ao redor das fibras. A rede deve reter a sua atividade biológica efetiva durante pelo menos 20 lavagens padrão da Organização Mundial da Saúde em condições de laboratório e três anos de uso recomendado em condições de campo.

Terapia Combinada à Base de Artemisinina - Uma combinação de um derivado da artemisinina com um medicamento antimalárico que tem um modo de ação diferente.

Teste de Diagnóstico Rápido - Dispositivo de fluxo lateral imunocromatográfico para detecção rápida de antígenos do parasita da malária.

Tratamento Preventivo Intermitente em Lactentes - Um curso terapêutico completo de sulfadoxina-pirimetamina administrado a lactentes em coadministração com as vacinas DTP2/Penta2, DTP3/Penta3 e sarampo.

Tratamento Preventivo Intermitente na Gravidez - Um curso terapêutico completo de medicamentos antimaláricos administrado a mulheres grávidas em consultas pré-natais de rotina, independentemente de a mulher estar infetada com malária.

Trofozoíto - Estágio de desenvolvimento de parasitas da malária que crescem dentro dos glóbulos vermelhos do hospedeiro, desde o estágio de anel até à altura da divisão nuclear.

⁵ Esta intervenção é recomendada apenas para áreas com malária altamente sazonal, onde a transmissão ocorre durante alguns meses do ano.

ACRÓNIMOS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AE	Áreas de Enumeração
AF	Agregado Familiar
AL	Artemeter-Lumefantrina
An. funestus, An. gambiae, An. arabiensis	<i>Anopheles funestus</i> <i>Anopheles gambiae</i> <i>Anopheles arabiensis</i>
APE	Agentes Polivalentes Elementares
ARN	Ácido Ribonucleico
CMSC	Comunicação para Mudança Social e de Comportamento
CTC	Células T Citotóxicas
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
HCM	Hospital Central de Maputo
IL	Interleucina
IDS	Inquérito Demográfico e de Saúde
IIM	Inquérito de Indicadores de Malária
IMASIDA	Inquérito de Indicadores de Imunização, HIV/SIDA e Malária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIDOM	Pulverização intra-domiciliária
P. falciparum; P. vivax, P. malariae; P. ovale e P. knowlesi.	<i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium knowlesi</i>
PNCM	Programa Nacional de Controlo da Malária
REMILD	Rede Mosquiteira Tratada com Inseticida de Longa Duração

RTI	Rede Mosquiteira Tratada com Inseticida
TARV	Terapêutica Antirretroviral
TDR	Teste de Diagnóstico Rápido
Th1; Th2	Células Auxiliares Tipo 1 e Tipo 2
TIP	Tratamento Intermitente Preventivo
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
US	Unidade Sanitária
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICAÇÃO DE ESTUDO

A malária é um dos principais problemas de saúde pública em Moçambique e, apesar de todos os esforços que têm sido efetuados para o seu controlo, a sua prevalência, incidência e mortalidade permanecem elevadas (PNM, 2018).

A malária em Moçambique tem um contexto heterogéneo, com prevalências que variam de 0.9% a 57.3% entre as províncias (INS et al., 2018). Com a redução da prevalência desta doença em algumas áreas (Maputo Cidade e Maputo Província), enquanto outras permanecem com prevalências elevadas (especialmente nas províncias das regiões centro e norte), surgem novos desafios. A redução da transmissão da malária acaba por atrasar o desenvolvimento da imunidade clínica, fazendo com que indivíduos adultos estejam em risco de ter doença grave (Singer et al., 2003), podendo levar a um aumento no número de mortes associadas. Por outro lado, mesmo em áreas de alta transmissão, o número de mortes por malária nas unidades sanitárias em Moçambique permanece elevado. Portanto, é essencial compreender o perfil etário atual da morbidade, mortalidade e apresentações clínicas da malária em áreas com variada suscetibilidade a infeções (Kapesa et al., 2018) para melhor se compreender e prevenir a infeção.

O Programa Nacional de Controlo da Malária (PNM) em Moçambique tem colocado em prática, com o apoio de diferentes parceiros, diversas estratégias para o controlo da malária, mas o seu sucesso é ainda diminuto, na maioria das províncias. Estas estratégias envolvem aspetos relacionados com a prevenção, diagnóstico, tratamento e também com a gestão do programa e a qualidade dos serviços (PNM, 2017).

Os fatores que podem influenciar o sucesso do programa devem ser entendidos, sendo que perceber o que poderá estar a contribuir para a elevada mortalidade e prevalência pode ajudar na melhor planificação e realização de estratégias para o controlo da malária. A compreensão da relação entre a exposição ao parasita e os padrões de risco de doença deve ser usada para adaptar as estratégias de controlo da malária em diferentes contextos epidemiológicos (Okiro et al., 2009).

1.2 OBJETIVOS E PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Pergunta de investigação:

Em Moçambique, estarão as estratégias de controlo de malária a cobrir toda a população de risco e outros aspetos relacionadas com a prevalência elevada e a mortalidade?

Hipóteses

H₀: As estratégias em curso atualmente cobrem toda a população de risco e abrangem de forma eficaz todos os aspetos que possam eventualmente contribuir para a redução da morbimortalidade da malária em Moçambique.

H₁: As estratégias em curso atualmente não cobrem toda a população de risco e também não abrangem de forma eficaz todos os aspetos que possam eventualmente contribuir para a redução da morbimortalidade da malária em Moçambique.

Objetivo:

- Avaliar possíveis fatores relacionados com a prevalência e a mortalidade elevadas por malária em Moçambique em zonas de elevada e baixa transmissão da infeção, para melhor definição de estratégias de controlo desta doença.

Para responder a este objetivo foram realizados três estudos:

Estudo 1 - Comportamento de procura de cuidados de saúde e de práticas de tratamento de malária em crianças menores de cinco anos em Moçambique.

Estudo 2 - Fatores de risco associados a letalidade intra-hospitalar por malária em três unidades sanitárias de uma região de alta incidência de malária, no centro de Moçambique.

Estudo 3 - Padrões de idade de crianças com malária complicada, numa área de baixa transmissão em Moçambique.

CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MALÁRIA: ASPETOS GERAIS

A malária é uma doença causada por protozoários do género *Plasmodium* e é a protozoose de maior impacto no mundo (Gomes et al., 2011). É uma doença comum e que acarreta risco de vida em muitas áreas tropicais e subtropicais (Dinko and Pradel, 2016, WHO, 2018a, Belachew, 2018).

2.1.1 Epidemiologia da malária

Epidemiologia no mundo

A epidemiologia da malária varia geograficamente, dependendo da intensidade de transmissão e da endemicidade local (Nkumama et al., 2017). Ela ocorre, sobretudo, em África, na Região Amazónica da América do Sul e no Sudeste Asiático, sendo que a sua maior incidência é no continente africano, mais precisamente na África subsariana (Gomes et al., 2011).

Em 2017, foram estimados em todo o mundo 219 milhões (95% CI: 203-262 milhões) de casos de malária (WHO, 2018b).

Entre 2000 e 2017, 19 países atingiram zero casos nativos durante três anos ou mais; 16 desses países atingiram zero casos nativos desde 2007 (WHO, 2018b). Entre 2010 e 2017, as mortes estimadas devido à malária diminuíram globalmente de 607 000 para 435 000 casos (WHO, 2018b).

Epidemiologia em África

África continua a ser o principal foco do peso da doença (Snow, 2015), com 90% de todos os casos de malária em 2016 (WHO, 2017c) e 92% em 2017 (WHO, 2018b). Apesar de globalmente ter havido um aumento nos países que relataram menos de 10 000 casos de malária em 2016 e de, neste continente, sete países terem referido menos de 10 000 casos, dos seis países africanos considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como prováveis de conseguirem a eliminação da malária até 2020, quatro (África do Sul,

Botswana, Cabo Verde e Suazilândia) apresentaram um aumento de casos de 2015 para 2016 (WHO, 2017c) e, em 2017, foi também relatado um aumento considerável no Botswana, Comores e África do Sul (WHO, 2018b).

No geral, apenas quatro países africanos parecem ter tido uma redução de mais de 20% nos casos de malária, enquanto que em oito, o aumento foi de mais de 20% de 2015 para 2016 (WHO, 2017c).

Embora a Região Africana da OMS tenha representado 93% de todas as mortes em 2017, também foi responsável por 88% da redução dos 172 000 casos notificados em 2017 em relação a 2010 (WHO, 2018b). Neste continente foi também onde se registaram 91% (407 000/445 000) de todas as mortes por malária em 2016 (WHO, 2017c) e em 2017 quase 80% de todas as mortes por esta doença ocorreram em 17 países da Região Africana da OMS e na Índia (WHO, 2018b).

Epidemiologia em Moçambique

Em Moçambique toda a população é considerada como estando em risco de contrair malária e a maioria dos moçambicanos é vulnerável devido à pobreza e à insuficiência e inadequação das infraestruturas de cuidados de saúde. Os principais fatores e determinantes de risco estão relacionados com questões ecológicas, tais como a altitude, humidade, temperatura (sobretudo ao longo da costa marítima) e condições meteorológicas extremas. O nível de acesso a serviços de cuidados de saúde primários e a serviços de controlo da malária ao nível dos agregados familiares (AF) e das unidades sanitárias (US), bem como com o acesso a intervenções de controlo vetorial em geral (PNCM, 2017) também contribuem em grande parte para este risco.

Em Moçambique, *P. falciparum* é responsável por 90% de todos os casos de malária e os restantes casos são causados por *P. malariae* (9%) e *P. ovale* (1%) (PNCM, 2017). As espécies do vetor *Anopheles* são: *An. funestus*, *An. gambiae*, *An. arabiensis* (WHO, 2016, PNCM, 2017).

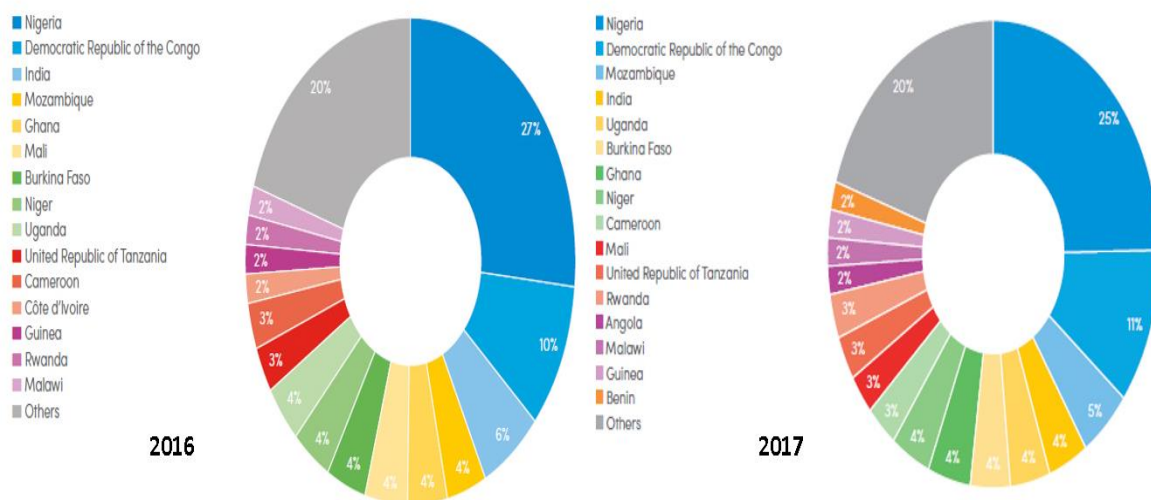


Figura 1. Estimativa da contribuição dos países no número total de casos de malária em 2016 (à esquerda) e 2017 (à direita).

Fonte: Adaptado de “World Malaria Report 2017” e “World Malaria Report 2018”

Em 2015 a malária foi responsável por 29% de todas as mortes hospitalares e 42% das mortes de crianças menores de cinco anos (PNM, 2017). Em 2016, Moçambique foi responsável por cerca de 4% de todos os casos de malária notificados em todo o mundo e estava em quarto lugar entre os 15 países responsáveis por 80% de todos os casos de malária (Figura 1), após a Nigéria (27%), a República Democrática do Congo (10%) e a Índia (6%) (WHO, 2017c). Em 2017, este cenário agravou-se. Moçambique foi responsável por 5% de todos os casos desta doença no mundo, passando para o terceiro lugar entre os 16 países responsáveis pela maioria dos casos de malária, a seguir à Nigéria com 25% e à República Democrática do Congo, com 11% (Figura 1) e foi o quarto país com maior aumento de casos estimados de 2016 para 2017, de entre os países com peso da doença moderado a alto (Figura 2) (WHO, 2018b).

Moçambique tem uma prevalência de malária de 38.9%, com uma variação de 0.9% em Maputo Cidade para 57.3% em Cabo Delgado (INS et al., 2018). Apesar de a prevalência da malária manter-se estável a nível do país, nos últimos anos, em 40% em 2015 (MISAU, 2018) e 38.9% em 2018 (INS et al., 2018), o número de casos da doença notificados tem vindo a aumentar desde 2012 (Figura 3) (PNM, 2017). Em 2017 foram notificados pelas US 7,533,917 casos de malária contra 6,191,260 notificados em 2016, representando um

aumento em 22% no seu número. A maioria foi relatada na região centro do país com 46% de casos, seguida da região norte com 34% e, por fim, a região Sul com 20%. Neste mesmo ano, houve um aumento na taxa de incidência da malária em 14%, tendo passado de 322 casos/1000 habitantes, em 2016, para 368 casos/1000 habitantes, em 2017 (PNCM, 2018).

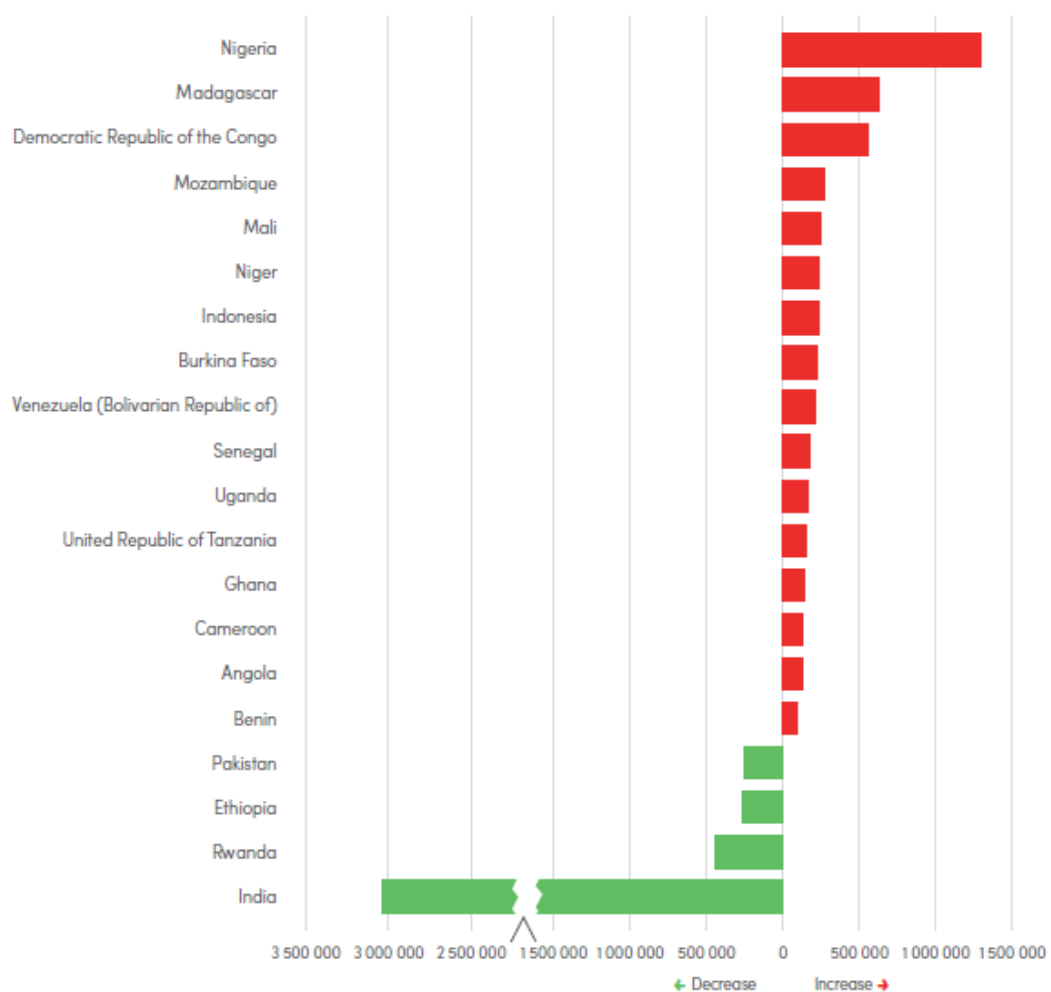


Figura 2. Número de países em que os casos totais de malária ultrapassaram os 300 000 em 2017 e uma redução (verde) ou um aumento (vermelho) de mais de 100.000 nos casos ocorridos entre 2016 e 2017.

Fonte: Adaptado de “World Malaria Report 2018”

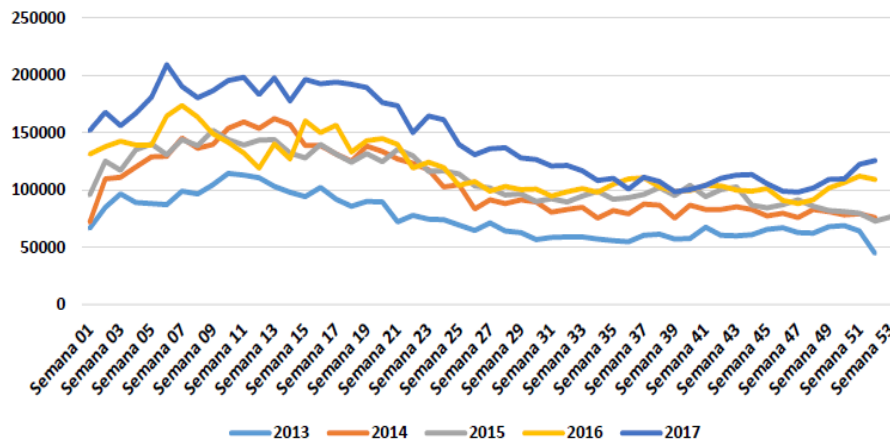


Figura 3: Tendência de casos de malária relatados em Moçambique, nos últimos cinco anos.

Fonte: Adaptado de “Relatório Anua 2017 – Programa Nacional de Controlo da Malária”

Apesar do aumento no número de casos, o número de mortes tem reduzido gradualmente desde 2012 mas, mesmo assim, esta continua a ser a principal causa de mortalidade infantil no país (PNCM, 2017). Em 2017 foram relatados 1,114 óbitos, representando uma redução em 34% comparativamente a 2016 com 1,685 óbitos registados. Mesmo com uma redução da taxa de letalidade em 50%, tendo passado de 0,02% em 2016 para 0,01% em 2017 (PNCM, 2018), Moçambique foi responsável por cerca de 3% de todas as mortes por malária no mundo, ocupando o oitavo lugar entre os 18 países responsáveis por 80% das mortes por esta infeção no mundo (Figura 4) (WHO, 2018b).

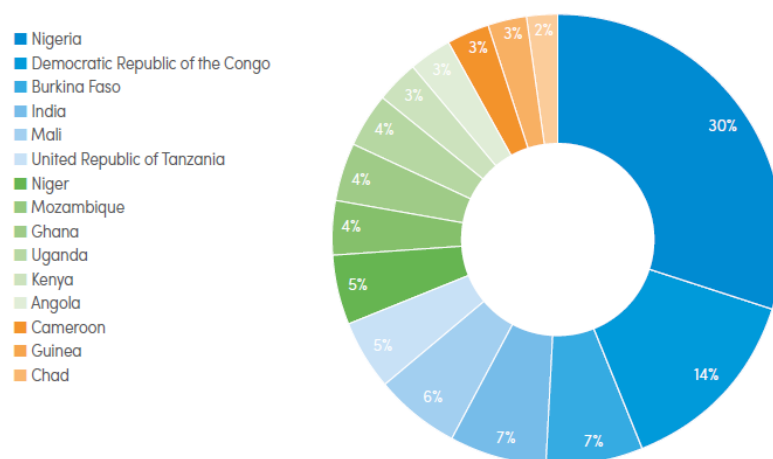


Figura 4. Proporção de mortes estimadas por malária atribuíveis aos 15 países com quase 80% das mortes por malária no mundo em 2016.

Fonte: Adaptado de “World Malaria Report 2017”

2.1.2 Transmissão da malária em Moçambique

A situação da malária em Moçambique é heterogénea e a estratificação exata das áreas de transmissão é essencial para determinar as estratégias, abordagens e intervenções mais exequíveis, impactantes e economicamente viáveis (PNCM, 2017). Esta estratificação é feita com base na prevalência e incidência dos casos de doença por 1000 habitantes e em Moçambique foram identificados distritos em 3 diferentes estratos: baixa transmissão (distritos com incidência parasitária anual de 100-250 casos/1000 habitantes), média transmissão (distritos com incidência parasitária anual de 250-450 casos/1000 habitantes) e elevada transmissão (distritos com incidência parasitária anual de >450 casos/1000 habitantes) (Figura 5) (PNCM, 2017).

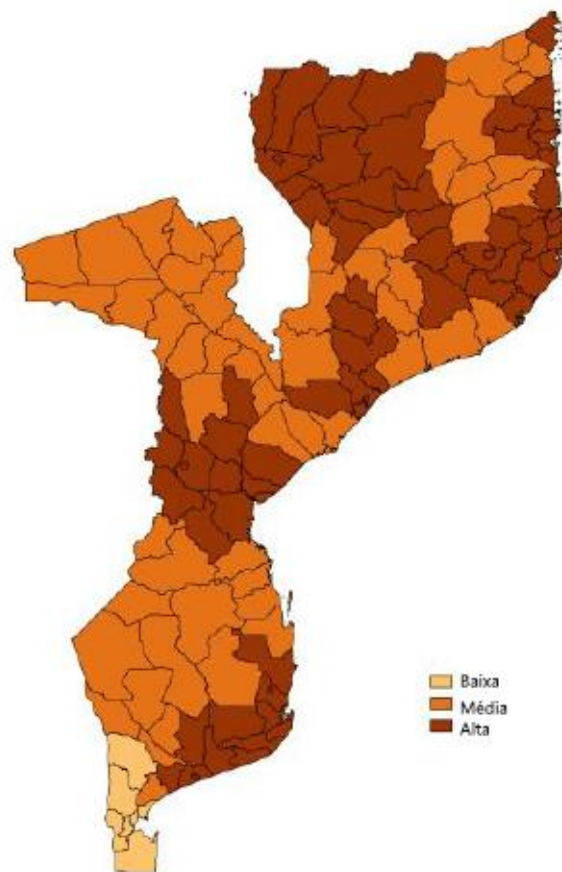


Figura 5: Estratificação dos distritos de Moçambique em áreas de baixa, média e elevada transmissão de malária.

Fonte: Adaptado de “Plano Estratégico da Malária 2017-2022 – PNCM”

2.1.3 Agentes etiológicos da malária

A malária humana é causada por quatro espécies diferentes de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. vivax*. Ocasionalmente, o homem pode ser infectado por outra espécie de *Plasmodium*, que infeta os animais, *P. knowlesi*, não havendo ainda nenhum caso relatado de transmissão homem-mosquito-homem (WHO, 2018a). Neste trabalho, falar-se-á apenas de *P. falciparum*, que é o responsável pela maioria dos casos de malária em Moçambique (PNCM, 2017).

2.1.4 Transmissão da malária

P. falciparum é transmitido de pessoa a pessoa através da picada da fêmea infectada do mosquito *Anopheles* (Crompton et al., 2014, Dinko and Pradel, 2016, PNCM, 2017, WHO, 2018a), que ocorre principalmente entre o crepúsculo e o amanhecer (WHO, 2018a). Raramente, a malária também pode ser transmitida de mãe para filho (malária congénita) ou através da transfusão de sangue infectado (PNCM, 2017).

2.1.5 *Plasmodium falciparum*

P. falciparum é responsável por 99% das mortes por malária em todo o mundo e é o agente etiológico mais prevalente no continente Africano (WHO, 2017a).

Ciclo de vida

P. falciparum tem um ciclo de vida complexo que envolve o hospedeiro humano e o mosquito (Figura 6). O ciclo começa quando a fêmea infectada do mosquito *Anopheles* pica o hospedeiro humano quando se prepara para fazer a sua refeição de sangue e introduz nesse momento entre 10 a 100 esporozoítos contidos na sua saliva (Gomes et al., 2011, Crompton et al., 2014, Dinko and Pradel, 2016). Após a inoculação, os esporozoítos permanecem na pele por várias horas e são ativados, estando prontos para o estágios hepáticos (Belachew, 2018). Alguns esporozoítos são destruídos por células do sistema mononuclear fagocitário, outros atravessam o endotélio dos capilares da pele, entram na corrente sanguínea e vão até ao fígado, onde invadem um pequeno número de hepatócitos

(Gomes et al., 2011, Crompton et al., 2014). Dentro dos hepatócitos, os esporozoítos replicam-se, num período que varia de cinco a 16 dias, para cerca de 40 000 cópias e diferenciam-se na forma assexuada do parasita, chamada merozoito (Gomes et al., 2011, Crompton et al., 2014, Dinko and Pradel, 2016). Os merozoítos são libertados na corrente sanguínea, através da rotura dos merossomas (Kumar et al., 2005, Crompton et al., 2014). Na corrente sanguínea, os merozoítos invadem os eritrócitos e transformam-se em trofozoítos, os quais crescem, passam por um processo de divisão nuclear, transformando-se em esquizontes sanguíneos que, após divisão (esquizogonia), originam novos merozoítos (Gomes et al., 2011). Durante a infecção dos eritrócitos, os merozoítos modificam a membrana dos eritrócitos, expressando várias proteínas codificadas por parasitas. Estas proteínas ligam-se às células endoteliais para sequestrar os eritrócitos nas vênulas de vários tecidos (cito aderência), impedindo-os de entrar no baço onde seriam destruídos. Para além da cito aderência, existe também o processo de produção de “rosetas”, no qual as células infetadas aderem a células não-infetadas. O efeito sinérgico dos dois fenómenos existe na patogénese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcirculação (Kumar et al., 2005, Gomes et al., 2011).

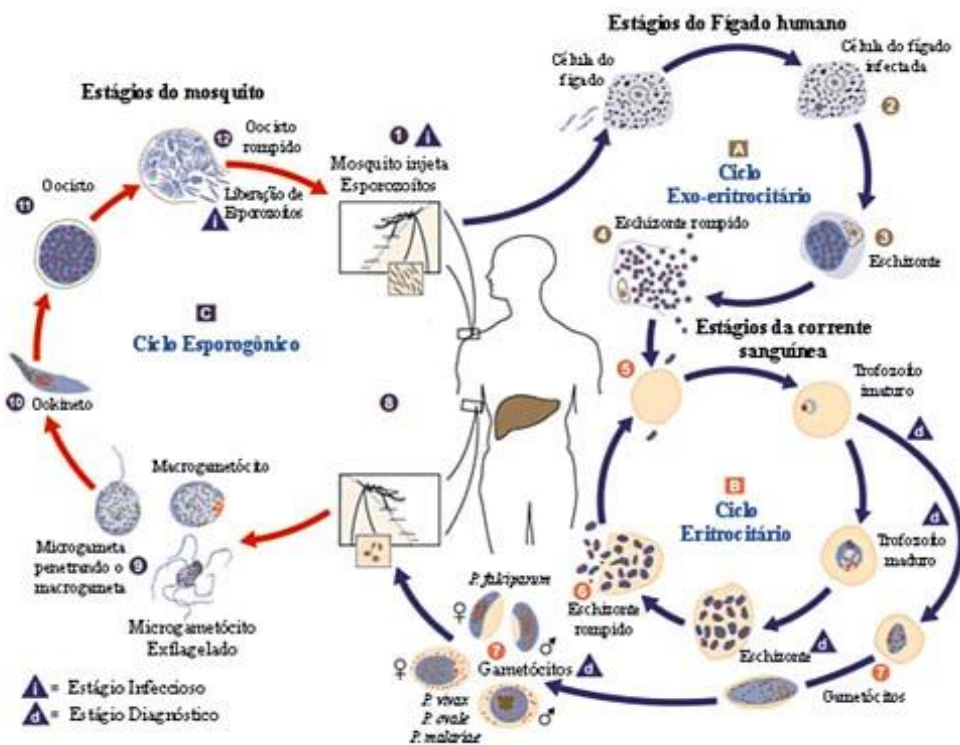


Figura 6. Ciclo de vida de *Plasmodium falciparum*

Fonte: Adaptado de “CDC - <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>”

Algumas das formas assexuadas do parasita diferenciam-se em gametócitos masculinos e femininos, que passam para o mosquito durante a picada para a refeição de sangue, terminando o ciclo no hospedeiro humano. No intestino do mosquito, os gametócitos masculino e feminino fundem-se para formar o oocineto que atravessa a epitélio do intestino e diferenciam-se em esporozoítos que invadem as glândulas salivares do mosquito, completando o ciclo de vida no hospedeiro invertebrado (Crompton et al., 2014, Dinko and Pradel, 2016). Cerca de 62% dos mosquitos que ingerem sangue contaminado não ficam infetados (Belachew, 2018).

2.1.6 Imunidade contra a malária

A resposta imune contra *P. falciparum* tem múltiplas etapas e estágios específicos tanto no vetor (mosquito *Anopheles*) quanto no hospedeiro humano (Belachew, 2018).

Ao contrário do mosquito que só combate a malária através de mecanismos de imunidade inata, o homem combate a malária através de mecanismos de imunidade adaptativa e inata (Crompton et al., 2014). A imunidade naturalmente adquirida contra a malária desenvolve-se lentamente com a exposição repetida a *P. falciparum* (Dechavanne et al., 2016, Bucsan and Williamson, 2020).

Em áreas de transmissão elevada, a prevalência de parasitemia e o risco de morbidade e mortalidade causadas pela malária diminuem acentuadamente com a idade, além da primeira infância. Crianças pequenas exibem uma “imunidade anti-doença” que afeta o risco e a extensão da morbidade associada a uma determinada densidade parasitária. A proteção parece ser rapidamente adquirida e resulta em redução da mortalidade ou de doença clínica grave, pelo menos de forma aguda. A “imunidade antiparasitária” aparentemente adquirida lentamente confere proteção contra a parasitemia de alta densidade e o consequente risco de doença grave (Doolan et al., 2009, Pinkevych et al., 2012).

A redução da frequência e da gravidade dos episódios de malária, à medida que a idade aumenta em populações endêmicas é o melhor indicador de que as pessoas adquirem imunidade contra a malária através da exposição repetida (Kinyanjui, 2012). Em áreas de intensa transmissão de malária como Moçambique, as crianças tornam-se resistentes às

formas graves da infecção, por volta dos cinco anos de idade. No entanto, permanecem suscetíveis a episódios febris até ao fim da infância ou início da adolescência, quando fazem a transição para um estado resistente à malária e raramente sofrem de malária clínica (Crompton et al., 2014).

A resposta imune a *P. falciparum* é complexa e tem como alvo diferentes estádios do parasita e, inclui mecanismos celulares e humorais (Belachew, 2018, Gomes et al., 2011). Na infecção aguda, caracteristicamente, há uma resposta antigénio-específica fraca, o que determina o desenvolvimento lento de imunidade adaptativa. Em áreas endémicas para a malária, indivíduos continuamente expostos têm produção gradual de anticorpos específicos que atingem níveis elevados e estáveis, por volta da terceira década de vida. Dessa forma, se por um lado a resposta imune confere proteção contra as formas graves da doença, a ativação do mesmo mecanismo de defesa está envolvida em algumas manifestações clínicas responsáveis pela gravidade da infecção, tendo como fator comum nas duas situações a libertação do fator de necrose tumoral-alfa (Gomes et al., 2011).

Embora se acredite que tanto a imunidade celular quanto a humoral estejam envolvidas na imunidade à malária, a importância relativa de cada uma delas na proteção contra a doença ainda não está bem estabelecida (Kinyanjui, 2012).

Imunidade Humoral

Em residentes de áreas endémicas, a malária induz uma forte resposta imune, envolvendo a produção predominantemente de imunoglobulinas M e G, mas também de outros isotipos de imunoglobulinas (Perlmann and Troye-Blomberg, 2002). Os anticorpos produzidos ativam recetores para macrófagos e monócitos na superfície das hemácias infetadas, inibindo a expansão da parasitémia (Gomes et al., 2011).

Imunidade Celular

As células envolvidas na resposta inata expressam recetores codificados em linha germinativa que não variam de célula para célula. Essas células, que incluem neutrófilos, monócitos, macrófagos e células “*natural killer*”, podem responder imediatamente quando acionadas por antigénios para fornecer uma primeira linha de defesa e iniciar a

resposta imune adaptativa subsequentemente secretando quimiocinas e citocinas para recrutar e ativar células adicionais (Bucsan and Williamson, 2020). As células fagocíticas ativadas libertam óxido nítrico e espécies reativas de oxigénio que induzem a destruição esplénica dos eritrócitos infetados (Gomes et al., 2011).

Linfócitos T CD8+

Os linfócitos T CD8+ são também referidas como células T citotóxicas (CTC) porque podem matar diretamente as células infetadas, através de vários mecanismos de citotoxicidade (Kinyanjui, 2012). As células T CD8 + produtoras de interferon- γ estão principalmente envolvidas na morte de parasitas intra-hepáticos (Belachew, 2018).

Linfócitos T CD4+

Subsequentemente às respostas inatas que medeiam a resistência precoce à malária, a imunidade adaptativa assume o seu papel, com os linfócitos T CD4+ tornando-se os principais produtores de citocinas que ativam macrófagos (Belachew, 2018). Linfócitos T CD4+ tradicionalmente maduros são colocados em dois grupos que estão associados a perfis distintos de citocinas. A produção de interferon alfa/gama, linfotoxina-alfa, interleucina (IL)-12 define células auxiliares tipo um (Th1) e está associada a uma forte imunidade mediada por células, enquanto que a produção de IL-4, 5, 6, 9, 10 e 13 define as tipo dois (Th2), que estão associadas à produção de anticorpos. No entanto, como outros linfócitos T e não-células T podem produzir citocinas Th1 e Th2, pode ser mais apropriado falar de uma resposta tipo um ou de uma resposta tipo dois (Kinyanjui, 2012).

2.1.7. Coinfeção malária-VIH

Tal como a malária, o VIH é também um grave problema de saúde pública, principalmente na África Subsaariana (Kwenti, 2018). Em Moçambique, onde a prevalência de VIH é de 13.2% (MISAU, 2018) e da malária é de 39% (INS and ICF, 2019) e, por isso, é esperado que a coinfeção malária-VIH ocorra (Kwenti, 2018).

Estas duas infeções interagem bidirecionalmente e sinergicamente entre si. A infeção por VIH pode aumentar o risco e a gravidade da malária e a sua transmissão devido à elevação da parasitemia (Alemu et al., 2013). A redução do número de células T CD4+ e a associação com a desregulação de citocinas pró-inflamatórias que acompanham a infeção por este vírus (Kwenti, 2018) prejudicam a resposta imune contra a malária (Kinyanjui, 2012, Hochman and Kim, 2009). Sendo assim, é de se esperar que também haja algum compromisso ou atraso na resposta ao tratamento da malária, visto que o tratamento da malária depende não só do efeito do fármaco sobre o parasita mas também da imunidade do hospedeiro (Geertruyden, 2006, Byakika-Kibwika et al., 2007)

2.1.7 Prevenção

Controlo vetorial

O controlo vetorial é a principal abordagem para prevenir a malária e reduzir a transmissão. Duas formas de controlo de vetores são eficazes em uma ampla gama de circunstâncias: redes mosquiteiras tratadas com inseticida (RTIs) e pulverização intra-domiciliária de inseticidas (PIDOM). Desde 2000 que o progresso no controlo da malária resultou principalmente do acesso ampliado a RTIs e, em menor escala, da PIDOM (WHO, 2017a).

Outras medidas como o controlo das larvas e os métodos de proteção individual como telas nas janelas, cobertores com inseticida, repelentes e roupas de proteção podem ser usadas suplementarmente (WHO, 2017a).

Redes mosquiteiras

As RTIs são a base dos esforços de prevenção da malária, particularmente na África Subsaariana. Em toda a região, o uso de RTIs aumentou substancialmente na última década. No entanto, permanecem grandes lacunas de cobertura: em 2015, estimou-se que 47% da população em risco de malária não dormia sob uma rede tratada. O acesso a esta ferramenta central deve ser significativamente expandido, particularmente em países com transmissão contínua da malária (WHO, 2017a).

Pulverização intra-domiciliária

A PIDOM é outra maneira poderosa de reduzir rapidamente a transmissão da malária. Este método envolve a pulverização de inseticidas nas paredes e tetos interiores onde os mosquitos portadores de malária descansam depois de picar os ocupantes domésticos. Em 2015, estimou-se que 106 milhões de pessoas no mundo foram protegidas pela PIDOM. Para conferir proteção significativa à comunidade, pelo menos 80% das residências em áreas específicas devem ser pulverizadas. A PIDOM é eficaz durante um período de três a seis meses, dependendo da formulação de inseticida usada e do tipo de superfície que é pulverizada (WHO, 2017a).

Tratamento preventivo para grupos de risco

As estratégias de tratamento preventivo para grupos de risco são seguras e rentáveis. Estas estratégias são recomendadas na África Subsaariana em áreas de transmissão de malária moderada a alta e complementa as atividades de controlo da malária em curso, tais como medidas de controlo de vetores, diagnóstico precoce e tratamento de casos confirmados com terapia combinada à base de artemisinina (WHO, 2017a).

Tratamento Intermitente Preventivo para a mulher grávida

O Tratamento Intermitente Preventivo (TIP) previne a mortalidade materna e infantil, a anemia e outras complicações da malária na gravidez. O TIP deve ser administrado a todas as mulheres grávidas em consultas pré-natais de rotina em áreas de transmissão estável de malária na África Subsaariana. Entre 2010 e 2015, houve um aumento de cinco vezes na percentagem de mulheres que receberam as três ou mais doses recomendadas de TIP em 20 países africanos. No entanto, em 2015, a cobertura desse tratamento preventivo ainda permaneceu baixa, em cerca de 31% (WHO, 2017a).

Tratamento Intermitente Preventivo para crianças aos três e nove meses

Com aproximadamente três meses de idade, as crianças em áreas endémicas de malária tornam-se vulneráveis à infeção por *P. falciparum* quando a imunidade adquirida da mãe começa a diminuir. Para estas crianças é recomendado um curso completo de TIP que

deve ser administrado três vezes durante o primeiro ano de vida, independentemente de a criança estar infetada, aproximadamente às 10 e 14 semanas e aos nove meses de idade. Apesar do TIP para bebés ter demonstrado reduzir a mortalidade infantil, a adoção desta política tem sido fraca e desde 2015 nenhum país adotou esta medida (WHO, 2017a).

Tratamento Intermitente Preventivo para crianças menores de cinco anos

A quimioprevenção sazonal da malária é um curso de tratamento recomendado pela OMS, administrado por Agentes Polivalentes Elementares (APEs), em intervalos mensais a crianças de três a 59 meses de idade durante o período de elevada transmissão da doença. Desde 2015, 10 países adotaram esta política: Burkina Faso, Chade, Gâmbia, Guiné, Guiné-Bissau, Mali, Níger, Nigéria, Senegal e Togo (WHO, 2017a).

2.1.8 Apresentação clínica da malária

As manifestações clínicas da malária nas crianças, a gravidade e evolução de um episódio clínico dependem da espécie de *Plasmodium* infetante, bem como da idade, constituição genética, estado imunológico, imunidade específica da malária e estado nutricional da criança, o modo de transmissão da infeção, a quimioprofilaxia ou exposição prévia a medicamentos antimaláricos; neste último caso pode apresentar apenas sintomas ou sinais mínimos (Schumacher and Spinelli, 2012).

A malária pode ser classificada em não complicada e grave ou complicada. Quando não complicada os sinais de gravidade ou evidência (clínica ou laboratorial) de disfunção de órgão vital são inexistentes, pelo que as manifestações clínicas são inespecíficas.

A malária considera-se grave ou complicada quando um doente com parasitémia (formas assexuadas) por *P. falciparum* e sem outra causa óbvia para os sintomas, apresenta um ou mais dos seguintes achados clínicos ou laboratoriais: prostração, diminuição do nível de consciência, incapacidade na ingestão de alimentos, dispneia, convulsões repetidas, choque circulatório, edema pulmonar, hemorragia espontânea, icterícia, hemoglobinúria, anemia grave, hiperpirexia ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), insuficiência renal, hiperparasitémia (densidade

parasitária ≥ 100.000 p/ μ l), hipoglicemia, acidose metabólica, aumento de lactato, insuficiência renal e bilirrubina plasmática $>50\mu$ mol/l (MISAU, 2017a).

2.1.9 Diagnóstico da malária

O diagnóstico de malária deve ser considerado em qualquer doente que apresente febre aguda (suspeita) em países nos quais existe risco para esta infecção. A confirmação do diagnóstico tem como base um resultado positivo do teste de diagnóstico rápido (TDR) ou a presença de *Plasmodium* no esfregaço de sangue observado ao exame microscópico (MISAU, 2017a).

Microscopia

A detecção dos parasitas que causam malária por exame microscópico continua a ser o método de referência para o diagnóstico desta infecção em todo o mundo. A microscopia permite a identificação dos vários agentes etiológicos (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*), dos estágios parasitários, incluindo gametócitos, e a quantificação da densidade do parasita para monitorizar a resposta ao tratamento. A microscopia é o método de escolha para a investigação do insucesso no tratamento da malária. A coloração de Giemsa é a que se utiliza classicamente na microscopia ótica e o diagnóstico requer o exame de esfregaços finos e grossos do mesmo doente, sendo o padrão de diagnóstico contra o qual outros métodos de diagnóstico têm sido tradicionalmente comparados (WHO, 2015b).

Teste de diagnóstico rápido

Os TDRs são uma alternativa ao diagnóstico como apoio ao diagnóstico clínico ou microscópico, particularmente quando serviços de microscopia de boa qualidade não podem ser prontamente fornecidos. O TDR deteta antígenos específicos produzidos por *Plasmodium*. Os TDRs disponíveis para malária podem detetar apenas *P. falciparum*, apenas *P. vivax*, todas as espécies humanas de *Plasmodium* ou uma combinação de

espécies (Gatton et al., 2015). O sangue para o teste é comumente obtido a partir de uma picada no dedo. Este teste baseia-se na captura de anticorpos marcados com corante para produzir uma banda visível numa faixa de nitrocelulose, muitas vezes envolta em um invólucro plástico (cassete). O anticorpo marcado com corante liga-se a um antigénio do parasita e o complexo resultante é capturado na faixa, por uma banda de anticorpo ligado, formando uma linha visível (linha de teste). A linha de controlo fornece informação sobre a integridade do conjugado anticorpo-corante, mas não confirma a capacidade de detetar o antigénio do parasita (WHO, 2015a). O uso do TDR não elimina a necessidade de microscopia para o diagnóstico de malária, não permite a determinação da densidade parasitária e pode permanecer positivo até quatro semanas após o tratamento (MISAU, 2017a).

2.1.10. Tratamento da malária

O principal objetivo do tratamento da malária é garantir a cura completa, ou seja, a eliminação rápida e completa do parasita do sangue do doente, a fim de prevenir a progressão da malária não complicada para doença grave e/ou morte e para infeção crónica que leva à anemia relacionada com a malária. Do ponto de vista da saúde pública, o tratamento destina-se a reduzir a transmissão da infeção para outras pessoas, reduzindo o reservatório infeccioso e impedindo o aparecimento e disseminação de resistência aos medicamentos antimaláricos (WHO, 2017b).

O tratamento da malária não complicada é feito com Artemeter-Lumefantrina (AL) ou com Artesunato-Amodiaquina, este último como tratamento alternativo. O Quinino oral utiliza-se para o tratamento da malária não complicada em mulheres grávidas, no primeiro trimestre da gravidez. A malária grave é tratada com Artesunato injetável como tratamento de eleição e Quinino injetável como alternativo (MISAU, 2017a).

2.2 SERVIÇOS DE SAÚDE EM MOÇAMBIQUE

2.2.1 Organização do Serviço Nacional de Saúde

O Sistema Nacional de Saúde em Moçambique inclui prestadores públicos e privados, com e sem fins lucrativos. O setor público é o maior fornecedor de serviços de saúde, o qual apresenta quatro níveis de cuidados de saúde (PNCM, 2017, AHO, 2018a):

- Nível primário: centros e postos de saúde urbanos e rurais, que oferecem cuidados de saúde primários. Representam mais de 96% do total de US no país.
- Nível secundário: hospitais rurais, gerais e distritais. Representam 3% do total de US.
- Nível terciário: hospitais provinciais. Representam 63% do total de hospitais e 0.7% do total de US.
- Nível quaternário: hospitais especializados e hospitais centrais. Representam 37% do total de hospitais e 0.4% do total de US.

2.2.2 Acesso aos Serviços de Saúde

Em 2014 foi estimado que existiam uma média de cerca de seis US para cada 100000 habitantes em Moçambique (INE, 2015). Segundo o Relatório Final do Inquérito ao Orçamento Familiar 2014/15 (Zacarias et al., 2015), 68.3% da população moçambicana tinha, nessa altura, acesso fácil aos serviços de saúde, ou seja, que andava menos de 30 minutos até à US mais próxima. O sector privado (hospitais, clínicas e o sector de saúde privado informal) era utilizado por cerca de 10% da população (PNCM, 2017). O acesso era elevado para a população residente nas áreas urbanas (76,7%) comparativamente às rurais (64,4%). Maputo Cidade (96,4%), Maputo Província (86,3%) e Gaza (83,4%) constavam como as províncias com maior acesso a infraestruturas de saúde. A Província de Cabo Delgado apresentava o nível de acesso mais baixo, com 38,7% (Zacarias et al., 2015).

A média nacional de pessoal de saúde das áreas de medicina, enfermagem e saúde materno-infantil por 100 mil habitantes era de 63 em 2010 (AHO, 2018c) (média em África 160/100,000), com uma disparidade enorme entre as províncias e 54.8 em 2015, estando muito abaixo do padrão de 230 por 100 mil habitantes, recomendado pela OMS (MISAU, 2017b).

2.2.3 Procura pelos Serviços de Saúde

Em Moçambique, 67.4% da população que esteve doente consultou um agente ou instituição de saúde, segundo o Relatório Final do Inquérito ao Orçamento Familiar 2014/15 (Zacarias et al., 2015). A procura por cuidados de saúde foi maior em áreas urbanas (79.8%) do que nas rurais (63.6%). As várias províncias apresentam também uma disparidade entre si, sendo a província de Inhambane a que tem maior procura (81.2%) e a Zambézia a de menor procura (56.5%). A última apresentou menor satisfação por parte dos utentes (44.5%) em relação aos serviços prestados. No que diz respeito aos quintis de riqueza, o aumento da procura por cuidados de saúde apresentou relação direta com o índice de riqueza (Zacarias et al., 2015). Os Centros e Postos de Saúde são os principais locais onde se procura cuidados de saúde (67.6%), seguidos dos Hospitais (22.3%). Os curandeiros (5.2%) posicionaram-se em terceiro lugar. A procura por cuidados de saúde em curandeiros foi maior na província da Zambézia (10,7%), seguindo-se as províncias de Niassa (10,4%) e Nampula (9,1%) (Zacarias et al., 2015).

2.2.4 Estratégias de controlo da malária em Moçambique

Com vista a reduzir até 2022 a morbilidade e mortalidade intra-hospitalares causadas pela malária, ambas em 40%, em comparação com os níveis observados em 2015, o PNCM adotou em 2016 algumas medidas relacionadas com a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da malária, bem como comunicação para a mudança social e de comportamento (CMSC) e medidas relacionadas com a gestão do programa, a vigilância, a monitorização e a avaliação (PNCM, 2017).

Estratégias de prevenção da malária em Moçambique

As estratégias de prevenção da malária em Moçambique incluem:

- Distribuição massiva de redes tratadas com inseticida de longa duração (REMILD) em campanhas;
- Distribuição contínua de REMILD;
- PIDOM;

- Expansão da cobertura de TIP para mulheres grávidas;
- Monitorização entomológica.

Estratégias para melhoria do diagnóstico e tratamento da malária em Moçambique

As estratégias para a melhoria do diagnóstico da malária em Moçambique incluem:

- Fortalecimento da capacidade dos prestadores de serviços de saúde para o diagnóstico diferencial e para o tratamento da malária em todos os níveis;
- Introdução de clínicas móveis nas zonas de fronteira destinadas às populações móveis e migrantes;
- Fornecimento de TDR para uso de rotina a todos os níveis do sistema de saúde, a fim de fornecer a confirmação parasitológica da malária, previamente ao tratamento;
- Treino dos profissionais de saúde do setor público e privado no diagnóstico e tratamento da malária;
- Treino dos APEs e dos praticantes de medicina tradicional na prevenção, diagnóstico e tratamento da malária;
- Efetivação de supervisão formativa para a monitorização das práticas de rastreio e tratamento da malária;
- Disponibilidade contínua de produtos de diagnóstico e tratamento da malária.

Comunicação para a mudança social e de comportamento

As estratégias de CMSC em Moçambique incluem:

- Promoção de eventos comemorativos relacionados com a malária;
- Desenvolvimento de materiais baseados em evidência científica e contextualmente relevantes, a serem utilizados por prestadores de cuidados de saúde (incluindo profissionais de saúde, APEs, ativistas, líderes locais e meios de comunicação social), para aumentar de forma efetiva a procura, prestação e utilização de serviços relativos à malária em todo o país.

2.2.5 O Controlo da Malária em Moçambique

Ações e estratégias utilizadas

As estratégias de controlo da malária em Moçambique começaram há mais de um século, especificamente em 1901 com a eliminação de criadouros de mosquitos com uso de larvicidas e drenagem de pântanos, tendo resultado na redução dos casos de malária de 61% em 1901 para 30% em 1920, no Hospital de Lourenço Marques (LINK, 2018).

Em 1937 deu-se a criação da estação antimalárica de Lourenço Marques e o lançamento da campanha de erradicação da malária (Figura 7) (LINK, 2018), que contribuiu para a redução da taxa de parasitémia infantil de 48.3% em 1937, para 17.8% em 1940 e 10.4% em 1953 (WHO, 1955). Em 1960 verificaram-se indícios de erradicação da malária no sul, pelo governo e OMS recorrendo-se à PIDOM com dicloro-difenil-tricloroetano e vigilância de casos (LINK, 2018). Em Moçambique, a quimioprofilaxia com Cloroquina nas escolas teve início em 1975. Esta estratégia foi interrompida em 1983 após se ter detetado resistência a este medicamento (LINK, 2018).

O programa nacional de APEs começou em 1978 (LINK, 2018), após a declaração da Alma-Ata. Neste período, nas comunidades, os APEs tinham como funções essenciais desenvolver atividades de promoção de saúde, prevenção e tratamento de doenças comuns como a malária e a diarreia (AHO, 2018b). No entanto, a guerra civil que terminou em 1992 impediu o apoio contínuo aos APEs. Em 2010, o Ministério da Saúde iniciou a revitalização do programa nacional APE em todo o país (STC, 2013).

O PNCM foi criado em 1982, sendo que em 1997 se realizou o primeiro Inquérito Demográfico de Saúde (IDS) e, 10 anos depois, em 2007, teve lugar o primeiro Inquérito de Indicadores de Malária (IIM) (LINK, 2018).

Durante este período e até 2018, várias campanhas de distribuição de redes mosquiteiras e de pulverização intra e extra-domiciliária decorreram, para além de inquéritos e iniciativas em conjunto com outros países africanos, para a eliminação da malária (LINK, 2018).

Resultados das estratégias de controlo da malária em Moçambique

Em 2015, segundo o Relatório final do Inquérito de Indicadores de Imunização, HIV/SIDA e Malária (IMASIDA) (MISAU, 2018), 66% dos AF possuíam pelo menos uma RTI e 64% possuíam pelo menos uma REMILD, em Moçambique. Em 2018, o número de AF com pelo menos uma RTI subiu para 82.2%, com uma cobertura universal de 51.0% (INS et al., 2018). A percentagem de população de facto, crianças e mulheres grávidas que dormiram debaixo de uma RTI aumentou de 38%, 47% e 51%, respetivamente, em 2015 (MISAU, 2018), para 81.8%, 76.4% e 72.7% em 2018 e a PIDOM foi feita em 11% das habitações em 2015 e 15.6% em 2018 (INS et al., 2018). Em relação ao TIP, em 2015, 22% das mulheres receberam pelo menos 3 doses e em 2018 este número subiu para 40.6%. A procura de cuidados de saúde para crianças menores de cinco anos com febre foi 63% em 2015 e 68.6% em 2018. Apesar de se ter registado uma melhoria nos indicadores de malária, a sua prevalência manteve-se estável (40% em 2015 e 38.9% em 2018) (MISAU, 2018, INS et al., 2018) e o número de casos relatados tem aumentado nos últimos anos (PNCM, 2018).

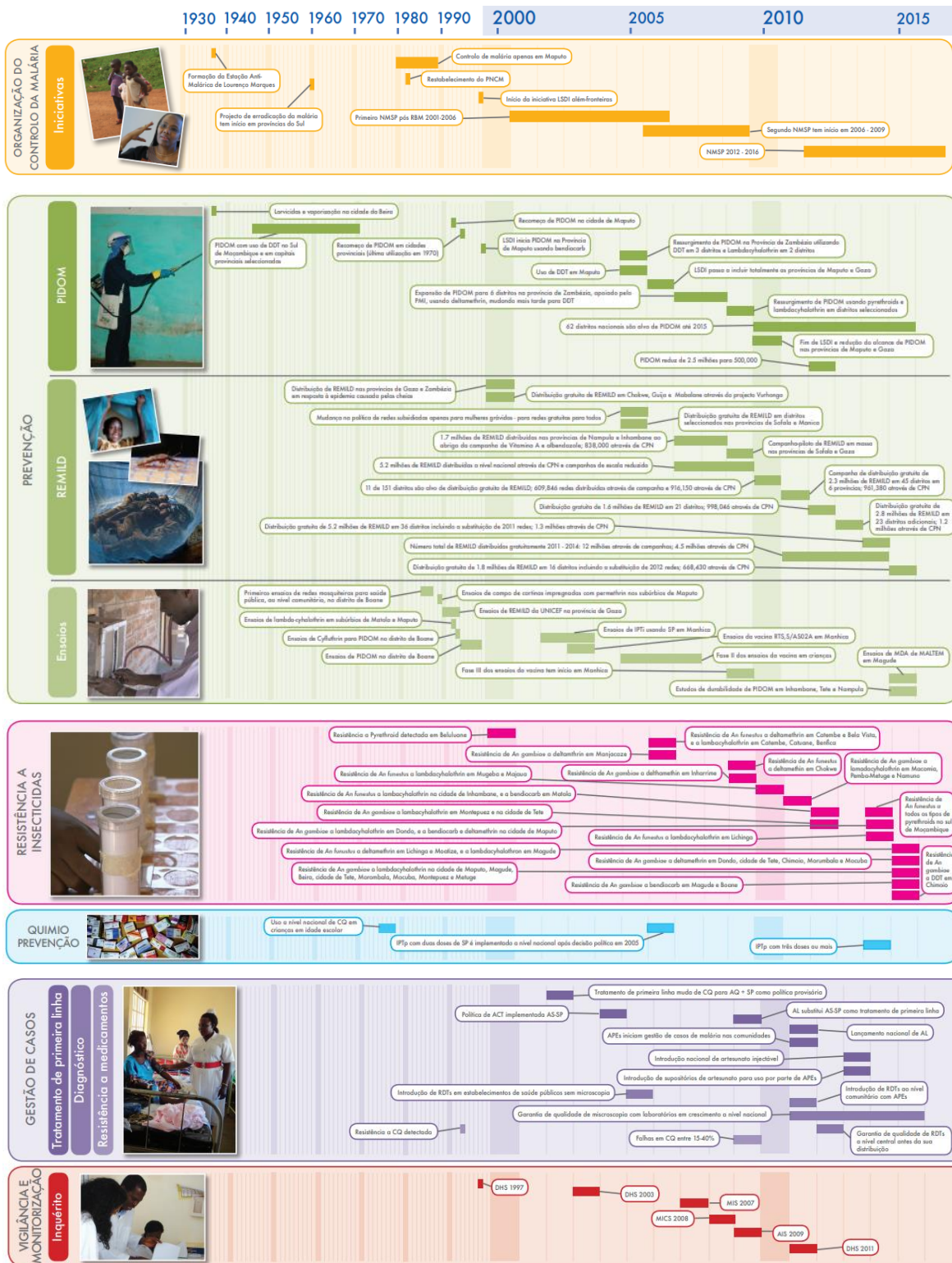


Figura 7: Histórico das estratégias de controlo da malária em Moçambique

Fonte: Adaptada de “LINK Malaria ORG”

CAPÍTULO 3: ESTUDO 1

Comportamento de procura de cuidados de saúde para febre e práticas de tratamento de malária em crianças menores de cinco anos em Moçambique

INTRODUÇÃO

Para reduzir a morbimortalidade da malária e a sua transmissão, é essencial que se faça um diagnóstico e tratamento atempados e corretos (Malik et al., 2006, Sumba et al., 2008). Assim, o comportamento de procura de cuidados de saúde para a malária continua a ser uma pedra angular dos programas de controlo desta infeção (Deressa, 2007, Birhanu et al., 2016).

Apesar dos esforços efetuados para o combate contra a malária em alguns países africanos, a procura de cuidados de saúde ainda está abaixo do desejado. No Senegal, por exemplo, um estudo (Smith et al., 2010) relatou uma procura de cuidados de saúde de 63% e na Nigéria um estudo similar referiu uma procura de cerca de 77% (Millar et al., 2014).

Em alguns países, a procura de cuidados de saúde é principalmente feita em curandeiros, amigos ou familiares, como em áreas rurais na Zâmbia (18%) (Hamooya et al., 2016) e Índia (29.3%) (Chaturvedi et al., 2009).

O atraso na procura de cuidados para febre reduz a eficácia das medidas para o controlo e eliminação da malária, pelo seu impacto direto no tratamento da doença (Workineh and Mekonnen, 2018). Para evitar a progressão dos casos para doença grave e reduzir assim o número de mortes, o diagnóstico da malária deve ser feito em 24 horas após o início da febre (Tiruneh et al., 2018). O PNCM tem como objetivo que, até 2022, 70% das pessoas procurem cuidados de saúde apropriados atempadamente e, para isso, tem desenvolvido uma estratégia de CMSC tendo, em 2017, divulgado a mensagem sobre a malária, para mais de três milhões de pessoas, em todo o país (PNCM, 2018). Em Moçambique ainda há muito pouca informação disponível sobre a procura de cuidados de saúde para febre e não existem relatórios publicados descrevendo fatores associados ao comportamento da sua procura. Por isso, existe uma necessidade urgente de determinar os padrões e fatores associados ao comportamento de procura de cuidados para a malária. O conhecimento sobre o comportamento da comunidade em busca de cuidados de saúde para a febre é

crucial para o planeamento de estratégias que visam melhorar o diagnóstico e o tratamento da malária (Das and Ravindran, 2010, Getahun et al., 2010, Das et al., 2013, Battle et al., 2016, Awantang et al., 2018).

OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivos:

- Analisar as diferenças no comportamento da procura de cuidados de saúde para febre em crianças menores de cinco anos, usando dados do IDS 2011 e do IMASIDA 2015;
- Determinar os fatores associados com a procura de cuidados de saúde para febre, em crianças menores de cinco anos de idade, usando dados do IMASIDA 2015;
- Descrever as práticas de tratamento da malária em Moçambique.

MATERIAL E MÉTODOS

Local do estudo

Ambos os inquéritos decorreram em Moçambique, que se localiza na costa este da região sul de África e está dividido em 11 províncias. Moçambique tem uma superfície de aproximadamente 799.380 Km² (PNCM, 2012) e 28.861.863 habitantes (INE, 2017). O clima é tropical. A transmissão da malária ocorre durante todo o ano, embora o seu pico seja na época chuvosa, que ocorre de outubro a março (PNCM, 2012). A colheita de dados do IDS 2011 decorreu de junho a novembro de 2011 e a do IMASIDA decorreu de junho a setembro de 2015.

Desenho do estudo

Este estudo é quantitativo e observacional, tendo sido analisados dados de dois estudos transversais de âmbito nacional, colhidos em dois períodos: 2011 e 2015. Uma análise secundária de dados foi realizada, usando dados do IDS 2011 e do IMASIDA 2015, para descrever as características socioeconómicas e demográficas e as práticas de tratamento da malária. Dados do IMASIDA 2015 foram usados para identificar fatores associados

ao comportamento de procura de cuidados de saúde para febre. A opção de não se usar os dados do IDS 2011 para identificar os fatores associados à procura de cuidados, deveu-se ao facto dos dados terem sido colhidos há bastante tempo e, portanto, acredita-se que a situação se possa ter alterado.

Ambos os inquéritos usaram amostras representativas a nível nacional. O IDS 2011 incluiu 13,964 AF, distribuídos em 611 áreas de enumeração (AE), enquanto que o IMASIDA 2015 incluiu 7,169 AF, distribuídos em 307 AE.

Participantes

Para esta análise foram utilizados dados de crianças dos zero aos 59 meses de idade, cujas mães foram entrevistados e forneceram informação sobre febre, nas duas semanas anteriores ao inquérito.

Medidas

O principal resultado deste estudo é o comportamento de procura de cuidados de saúde de mães de crianças menores de cinco anos com história de febre nas duas semanas anteriores ao inquérito. A febre foi definida como uma resposta fisiológica do organismo a uma doença ou enfermidade, caracterizada por um aumento da temperatura corporal (MISAU, 2018). Possíveis co-variáveis foram identificadas para inclusão em um modelo preditivo usando a revisão de literatura para “procura de cuidados de saúde” e “procura de tratamento” para febre e malária. Um total de 11 co-variáveis socioeconómicas e demográficas da base de dados do IMASIDA 2015, previamente associadas à procura de cuidados de saúde (Oberlander and Elverdan, 2000, Chaturvedi et al., 2009, Getahun et al., 2010, Xu et al., 2012, Klein et al., 2012, Johansson et al., 2014, Gerald, 2015, Romay-Barja et al., 2015, Naing et al., 2017, Awuah et al., 2018), foram analisadas. As co-variáveis incluíram: idade e sexo da criança, área de residência (urbana ou rural), região, religião, índice de riqueza, nível de escolaridade da mãe, idade e estado civil da mãe, uso de rede mosquiteira e pulverização da casa nos últimos 12 meses.

Como não havia uma variável que agrupasse todos os antimaláricos para a comparação, foi criado um grupo de variáveis que os incluísse a todos. O estado civil estava originalmente dividido em seis categorias (solteira, casada, vive maritalmente, separada,

divorciada e viúva), mas foi decidido agrupá-los em quatro (solteira, casada/vive maritalmente, divorciada/separada e viúva) pois, para esta análise acreditamos que não haja influência da diferença entre “casada” e “vive maritalmente” ou “divorciada” e “viúva”. A religião estava dividida em oito categorias e para facilitar a análise foi agrupada em cinco, que incluíam as três religiões mais praticadas em Moçambique correspondendo (1) Católica, (2) Islâmica, (3) Protestante (USEmbassy, 2016), (4) combinação das restantes religiões e (5) aos indivíduos sem religião.

Análise estatística

Os dados do IDS 2011 e do IMASIDA 2015 foram analisados usando os mesmos métodos estatísticos. Para preparar as bases de dados para esta análise, o arquivo das crianças (KR) e o dos indivíduos (PR) foram fundidos, usando um número de identificação único para cada inquérito, pois a informação sobre a febre e a procura por cuidados e a informação sobre a pulverização e uso de rede mosquiteira estavam em arquivos diferentes.

Comandos especiais (*svy*) foram usados por se tratar de um inquérito com desenho complexo, com vários níveis. Os dados foram ponderados para considerar as probabilidades de seleção diferencial nas AE, famílias e níveis individuais, de modo que quaisquer resultados com o peso regional nele incorporado seriam representativos a nível nacional e provincial. Apenas dados ponderados são apresentados neste trabalho.

Para resumir as características socioeconómicas e demográficas dos participantes utilizou-se estatística descritiva e a comparação dos comportamentos de busca de cuidados entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de independência de Pearson.

O modelo de regressão logística de amostragem complexa foi ajustado para estimar os fatores associados ao comportamento de procura de cuidados de saúde, com estimativa da razão de chances ajustada por AOR e respetivos IC 95%, apenas para o IMASIDA 2015. Toda a análise estatística foi realizada usando o programa *Stata*, versão 15 (*Stata Corporation, College Station, Texas*).

Considerações éticas

Os protocolos do IDS 2011 e do IMASIDA 2015 foram aprovados pelo Comité Nacional de Bioética de Moçambique (DHS, 2018). Antes do recrutamento, todos os participantes elegíveis para ambos os inquéritos deram o seu consentimento informado por escrito. O consentimento para a participação das crianças no estudo foi dado pelos seus pais ou guardiões. Os dados foram colhidos de forma anónima (DHS, 2018).

RESULTADOS

Características socioeconómicas e demográficas de crianças com história de febre

Como mostrado na Tabela um, um total de 10.452 crianças com menos de cinco anos de idade no IDS 2011 e 5.168 no IMASIDA 2015 foram incluídas nos inquéritos. A proporção de crianças com história de febre duplicou de 13,7% (1.432/10.452) [IC 95% 12,6-14,9], em 2011 para 29,6% (1.529/5.128) [IC 95% 27,2-32,1], em 2015.

A febre foi menos comum em crianças de zero a seis meses em comparação com outras faixas etárias em ambos os inquéritos (8,3% [IC 95% 6,5-10,5] em 2011 e 19,0% [IC95% 15,0-23,8] em 2015) e mais frequente em crianças provenientes de áreas rurais (31,9% [IC95% 28,8-35,1]) do que nas áreas urbanas (20,3% [IC95% 20,3-25,8]). Esta diferença não foi observada em 2011 (13,9% [IC95% 12,6-15,3] e 13,3% [IC 95% 11,3-15,5] em áreas rurais e urbanas, respetivamente).

Comportamento de procura de cuidados de saúde para febre

Das crianças com história de febre nas duas semanas anteriores aos inquéritos, 62,6% (897/1432; [IC 95% 59,0-66,1]) em 2011 e 63,7% (974/1529; [IC 95% 59,3- 67,8]) em 2015 procuraram cuidados de saúde para febre (Tabela 2). A Tabela dois mostra as características demográficas de crianças com febre, para as quais se procurou cuidados de saúde. Tanto no IDS 2011, quanto no IMASIDA 2015, esta procura não apresentou diferença significativa entre as faixas etárias ou sexo.

Tabela 1: Características socioeconómicas e demográficas de crianças menores de cinco anos com história de febre – IDS 2011 e IMASIDA 2015

Características	IDS 2011 (n=10,452)				IMASIDA 2015 (n=5,168)			
	n	Febre (%)	Confiança inferior	Confiança superior	n	Febre (%)	Confiança inferior	Confiança superior
Idade em meses								
<6	1,176	8.3	6.5	10.5	532	19.0	15.0	23.8
6-11	1,259	16.8	14.1	19.9	568	32.0	27.5	36.9
12-23	2,285	17.2	15.0	19.7	1,116	35.3	30.9	40.0
24-35	1,945	15.3	13.4	17.4	1,003	32.4	28.7	36.4
36-47	1,989	11.9	10.2	13.8	1,019	28.9	25.0	33.0
48-59	1,771	10.9	8.9	13.2	905	24.8	21.0	29.0
Dados em falta	27	0.3%			25	0.5%		
Sexo								
Masculino	5,257	14.0	12.6	15.4	2,563	30.1	27.3	33.0
Feminino	5,195	13.4	12.0	15.0	2,605	29.1	26.1	32.3
Área de residência								
Urbana	2,840	13.3	11.3	15.5	1,330	23.0	20.3	25.8
Rural	7,612	13.9	12.6	15.3	3,838	31.9	28.8	35.1
Província								
Niassa	641	11.7	9.0	14.9	351	30.3	23.3	38.3
Cabo Delgado	885	15.3	12.6	18.4	466	21.8	15.6	29.7
Nampula	1,581	13.3	10.4	16.2	1,154	39.8	33.4	46.5
Zambézia	2,188	16.6	13.1	20.7	722	52.0	46.1	57.8
Tete	1,356	12.9	10.2	16.1	448	14.5	12.0	17.4
Manica	766	12.9	10.2	16.1	429	16.8	12.7	21.8
Sofala	1,036	16.5	13.5	19.9	522	21.0	17.4	25.2
Inhambane	557	8.9	6.5	12.1	284	18.2	12.1	26.4
Gaza	541	11.1	8.8	13.9	409	27.6	23.4	33.2
Maputo Província	554	10.5	8.2	13.3	209	15.4	11.2	20.8
Maputo Cidade	348	11.0	8.5	14.1	175	24.6	18.8	31.4
Quintil de Riqueza								
Muito pobre	2,478	14.3	12.1	16.9	1,212	32.8	28.8	37.1
Pobre	2,278	14.9	12.8	17.2	1,177	33.6	28.5	39.1
Média	2,096	13.5	11.8	15.5	1,072	30.1	26.0	34.5
Rico	2,069	12.7	10.6	15.1	956	26.9	23.3	30.9
Muito rico	1,530	12.6	10.7	14.9	751	20.7	17.9	23.7
Total	10,452	13.7	12.6	14.9	5,168	29.6	27.2	32.1

Tabela 2: Características socioeconómicas e demográficas de crianças menores de cinco anos com história de febre para as quais se procurou tratamento – IDS 2011 e IMASIDA 2015

Características	IDS 2011 (n=10,452)				IMASIDA 2015 (n=5,168)			
	n	Procura de cuidados de saúde (%)	Confiança inferior	Confiança superior	n	Procura de cuidados de saúde (%)	Confiança inferior	Confiança superior
Idade em meses								
<6	97	63.9	52.7	73.7	101	67.5	56.1	77.1
6-11	212	71.7	63.2	78.9	182	67.1	58.3	74.8
12-23	394	61.4	54.9	67.4	394	63.4	57.1	69.2
24-35	298	59.5	52.5	66.2	325	65.1	57.4	72.0
36-47	237	62.2	53.8	70.0	294	62.0	53.9	69.5
48-59	193	60.2	50.1	69.5	224	59.4	50.2	68.0
Dados em falta	1	0.1%			9	0.6%		
Sexo								
Masculino	734	61.3	56.6	65.9	771	62.6	56.6	68.3
Feminino	699	64.0	59.4	68.3	758	64.7	59.5	69.7
Área de residência								
Urbana	377	75.0	69.8	79.7	305	74.9	68.4	80.4
Rural	1,055	58.2	53.8	62.5	1,224	60.9	55.6	65.9
Província								
Niassa	75	52.2	39.4	64.8	106	51.7	42.4	60.9
Cabo Delgado	135	33.5	24.4	44.1	102	62.2	52.2	71.3
Nampula	210	86.2	75.0	92.8	459	64.2	53.9	73.4
Zambézia	362	56.6	49.4	63.5	37	58.5	48.2	68.0
Tete	175	54.4	43.5	64.8	65	63.7	41.3	81.3
Manica	99	59.3	45.3	71.9	72	68.3	59.6	75.9
Sofala	170	76.7	68.7	83.2	110	69.9	58.1	79.6
Inhambane	49	65.8	53.2	76.5	52	77.8	64.4	87.1
Gaza	60	71.4	62.0	79.3	113	73.5	61.8	82.7
Maputo			57.7	78.2		76.7	63.6	86.2
Província	58	68.9			32			
Maputo			54.8	80.8			45.8	73.0
Cidade	38	69.3			43	60.2		
Quartil de Riqueza								
Muito pobre	355	56.8	49.0	64.3	398	53.9	46.0	61.7
Pobre	338	49.6	41.9	57.3	395	63.7	54.8	71.8
Média	284	66.4	60.2	72.0	323	63.3	56.3	69.7
Rico	262	76.2	70.6	81.0	257	73.8	67.2	79.5
Muito rico	194	72.2	64.0	79.2	155	72.7	64.4	79.6
Total	1,432	62.6	59.0	66.1	1,529	63.7	59.3	67.8

Em ambos os inquéritos, a procura de cuidados de saúde para febre foi maior nas áreas urbanas quando se compara às rurais. A procura de cuidados em áreas urbanas e rurais foi de, respetivamente, 75,0% [IC 95% 69,8-79,7], 58,2% [IC 95% 53,8-62,5] em 2011 e 74,9% [IC 95% 68,4-80,4] e 60,9% [IC 95% 55,6-65,9] em 2015.

Em 2011, Cabo Delgado foi a província com menor procura de cuidados de saúde (33,5%), enquanto que em 2015, na província da Zambézia a procura foi a menor (58,6%). Quando comparados por região, nas províncias situadas na região sul do país, a procura por cuidados foi maior, com exceção da Cidade de Maputo (Figura 8). Em termos de índice de riqueza, a Tabela dois demonstra que a procura de cuidados para febre foi maior nos quintis de riqueza mais elevados.

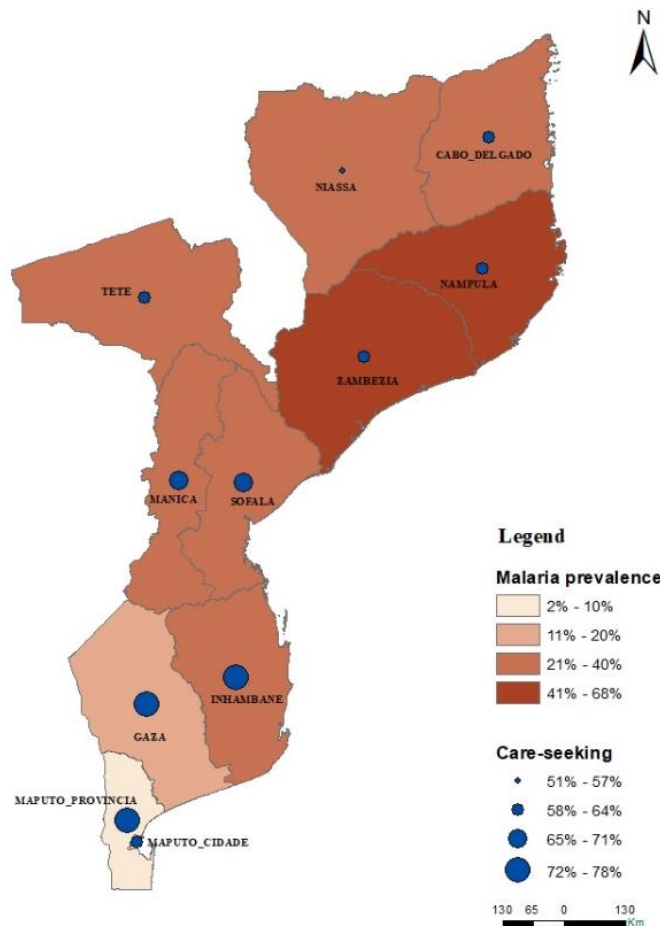


Figura 8. Procura dos cuidados de saúde por província – IMASIDA 2015

A Tabela três descreve o local de atendimento dos participantes do IDS 2011 e do IMASIDA 2015 que tiveram febre. Em ambos os inquéritos, o atendimento foi procurado principalmente em US públicas (86,2%; 773/897 em 2011 e 86,7%; 844/974 em 2015). Os APE foram a segunda opção mais comum de procura e não houve muita diferença entre 2011 (5,2%; 47/897) e 2015 (6,6%; 64/974).

Tabela 3: Locais de procura cuidados de saúde para a febre – IDS 2011 e IMASIDA 2015

Local	n (%)	
	2011	2015
US públicas	773 (86.2)	844 (86.7)
APE	47 (5.2)	64 (6.6)
Curandeiros	28 (3.1)	11 (1.1)
Mercado Informal	21 (2.3)	12 (1.2)
Outros serviços públicos	10 (1.1)	12 (1.2)
Serviços privados	10 (1.1)	23 (2.4)
Outros	8 (0.9)	7 (0.8)
Total	897	974

Práticas do tratamento da malária

A frequência de crianças com febre tratadas com antimaláricos aumentou de 42,9% (385/897) em 2011 para 53,8% (524/974) em 2015 (Tabela 4). O antimalárico mais comumente usado foi AL e a frequência da sua utilização aumentou de 59,4% (229/385) em 2011 para 88,0% (461/524) em 2015. O uso de outros antimaláricos, como Sulfadoxina-Pirimetamina, Cloroquina e Quinino, reduziu de 2011 (21,2%, 1,9% e 8,6%, respetivamente) para 2015 (5,6%, 0,3% e 0,3%, respetivamente).

Tabela 4: Antimaláricos prescritos – IDS 2011e IMASIDA 2015

Tipo de antimalárico	n (%)	
	2011	2015
Sulfadoxina-Pirimetamina	81 (21.2)	29 (5.6)
Cloroquina	7 (1.9)	2 (0.3)
Amodiaquina	9 (2.3)	1 (0.2)
Quinino	33 (8.6)	2 (0.3)
Combinação de Artemisinina	8 (2.0)	8 (1.6)
AL	229 (59.5)	461 (88.0)
Outro	18 (4.6)	21 (3.9)
Total	385	524

Preditores do comportamento da procura de cuidados de saúde para febre

A Tabela cinco resume os resultados da análise multivariada para identificar os fatores associados ao comportamento de procura de cuidados de saúde para a febre em 2015.

As pessoas das famílias do quintil de riqueza médio baixo apresentaram uma maior propensão a procurar atendimento do que as pessoas do quintil de riqueza mais baixo (AOR=1,47 [IC 95% 1,02-2,13]). A procura de cuidados de saúde para a febre em 2015 esteve significativamente associada a crianças cujas mães tinham um nível de educação secundário, em comparação com mulheres sem educação (AOR=2,32 [IC 95% 1,18-4,56]), mas as mulheres com ensino superior foram menos propensas a procurar atendimento para os filhos (AOR=0,17 [IC 95% 0,04-0,76]).

Tabela 5: Fatores associados ao comportamento de procura de cuidados de saúde para crianças menores de cinco anos com febre, IMASIDA 2015

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	(95% CI)	Valor de p	AOR	(95% CI)	Valor de p
Idade da criança em meses						
<6	1		referência	1		referência
06--11	0.98	(0.55-1.75)	0.954	0.95	(0.52-1.76)	0.873
12--23	0.83	(0.51-1.38)	0.477	0.88	(0.52-1.49)	0.637
24-35	0.90	(0.52-1.56)	0.700	0.98	(0.55-1.75)	0.946
36-47	0.79	(0.46-1.36)	0.388	0.90	(0.52-1.56)	0.700
48-59	0.71	(0.41-1.21)	0.209	0.84	(0.47-1.50)	0.558
Dados em falta	8	0.5%				
Sexo da criança						
Masculino	1		referência	1		referência
Feminino	1.10	(0.81-1.47)	0.543	1.13	(0.83-1.53)	0.442
Área de residência						
Urbana	1		referência	1		referência
Rural	0.52	(0.36-0.77)	0.001	0.65	(0.40-1.10)	0.081
Região						
Norte	1		referência	1		referência
Centro	1.01	(0.67-1.53)	0.963	0.94	(0.53-1.67)	0.832
Sul	1.62	(1.04-2.52)	0.033	1.18	(0.61-2.31)	0.622
Quintil de riqueza						
Muito pobre	1		referência	1		referência
Pobre	1.5	(1.02-2.20)	0.040	1.47	(1.02-2.13)	0.039
Médio	1.47	(0.95-2.27)	0.081	1.38	(0.91-2.08)	0.127
Rico	2.40	(1.60-3.61)	0.000	1.57	(0.95-2.59)	0.075
Muito rico	2.27	(1.38-3.72)	0.001	0.93	(0.47-1.89)	0.850
Religião						
Católica	1		referência	1		referência
Islâmica	0.92	(0.62-1.37)	0.694	0.81	(0.53-1.26)	0.354
Protestante	0.96	(0.61-1.51)	0.851	0.87	(0.49-1.54)	0.625
Outra	1.43	(0.91-2.25)	0.121	1.20	(0.72-2.02)	0.478
Sem religião	0.59	(0.32-1.09)	0.090	0.66	(0.32-1.40)	0.279
Idade da mãe						
15-24	1		referência	1		referência
25-34	0.67	(0.48-0.95)	0.023	0.77	(0.52-1.13)	0.183
35-49	0.52	(0.36-0.75)	0.000	0.65	(0.43-0.97)	0.034
Estado civil da mãe						
Solteira	1		referência	1		referência
Casada/União de fato	0.39	(0.20-0.74)	0.004	0.65	(0.33-1.29)	0.215
Viúva	0.43	(0.15-1.23)	0.114	0.68	(0.19-2.41)	0.553
Divorciada/Separada	0.38	(0.19-0.79)	0.010	0.62	(0.29-1.34)	0.223

Nível de escolaridade da mãe						
Sem educação	1		referência	1		referência
Primária	1.6	(1.16-2.21)	0.004	1.3	(0.91-1.86)	0.142
Secundária	4.02	(2.32-6.98)	0.000	2.32	(1.18-4.56)	0.015
Superior	0.26	(0.06-1.06)	0.060	0.17	(0.04-0.76)	0.021
Dados em falta	9	0.6%				
Uso de rede mosquiteira						
Não	1		referência	1		referência
Sim	1.15	(0.85-1.55)	0.380	1.02	(0.75-1.39)	0.892
PIDOM nos últimos 12 meses						
Não	1		referência	1		referência
Sim	1.01	(0.67-1.53)	0.948	0.88	(0.55-1.41)	0.600
Dados em falta (Total)				30	1.96%	

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que descreve os fatores associados ao comportamento de procura de cuidados de saúde para a febre em Moçambique. Neste estudo, investigamos o padrão de procura de cuidados para febre e seus preditores entre crianças menores de cinco anos de idade. Os nossos dados mostraram que, apesar da percentagem de crianças com febre ter duplicado de 13,7% no IDS 2011 para 27,2% no IMASIDA 2015, a procura de cuidados de saúde permaneceu estável em 63% nesse período, estando abaixo dos 70% desejados pelo PNCM (PNCM, 2017). Este achado é alarmante, uma vez que a malária é uma das principais causas de febre em crianças em Moçambique e a busca imediata de cuidados é necessária para reduzir a morbilidade e a mortalidade da doença (MISAU, 2018).

Neste estudo a febre foi menos frequente em bebés dos zero aos seis meses, o que pode ser justificado pelo facto de em áreas endémicas os bebés estarem protegidos da malária nos primeiros seis meses de vida, devido à transferência passiva de anticorpos IgG da mãe imune para o filho (Miotto et al., 2012).

A percentagem de crianças para as quais não se procurou cuidados de saúde, encontrado em ambos os inquéritos, foi semelhante ao relatado em um estudo realizado no Senegal, no qual 37% das crianças com febre não receberam nenhum tratamento ou orientação médica (Smith et al., 2010), mas maior do que o relatado em um estudo na Nigéria, onde para 23% das crianças não foram procurados cuidados de saúde (Millar et al., 2014). O

estudo realizado no Senegal mostrou que a duração curta da febre e a rápida recuperação estavam associadas à falta de cuidados saúde por febre. (Smith et al., 2010). No entanto, tanto no IDS 2011 quanto no IMASIDA 2015, a duração da febre e a gravidade da doença não foram documentadas e, por essa razão, não podemos fazer nenhuma suposição sobre a relação entre a procura de cuidados e a duração e a gravidade da doença febril.

Este estudo demonstra claramente diferenças importantes na procura de cuidados para a febre por região geográfica. É de notar que a Zambézia, que era em 2015 a província com maior prevalência de malária no país e a segunda província mais populosa do país, teve um dos mais baixos comportamentos de procura de cuidados para a febre. A baixa procura de cuidados nesta província foi previamente descrita num estudo sobre o comportamento de procura de cuidados de saúde para qualquer doença ou ferida em qualquer idade (Zacarias et al., 2015). O relatório também mostrou que a satisfação dos serviços de saúde na província da Zambézia foi a mais baixa (44,5%) em todo o país (Zacarias et al., 2015). Estes resultados podem indicar o papel importante que a satisfação do doente em relação aos serviços de saúde tem na busca de cuidados. Assim, esta província pode ter necessidade de mais investimentos, não apenas nas intervenções de controlo da malária, mas também na qualidade dos serviços prestados para melhorar a procura de cuidados para febre.

A maior procura de cuidados na região sul de Moçambique pode estar parcialmente relacionada com o facto de a literacia e o acesso a serviços médicos na região sul do país serem também mais elevados (Zacarias et al., 2015). Isso sugere que os investimentos nos determinantes sociais dos pilares dos sistemas de saúde também devem ser considerados para melhorar a procura de cuidados de saúde para febre. Apesar de ter o maior acesso a serviços de saúde (96,4%) (Zacarias et al., 2015), a cidade de Maputo tem uma baixa procura de cuidados para a febre, o que pode estar associado a um maior nível educacional, já que os resultados deste estudo demonstraram que o nível de escolaridade superior está associado a menor procura por cuidados de saúde para a febre. Esta baixa procura de cuidados para febre na cidade de Maputo também pode estar relacionada com a automedicação e maior acesso a farmácias na capital do país.

Em Moçambique, os cuidados com a febre foram procurados principalmente em US públicas. Este resultado é diferente do encontrado em dois estudos, um efetuado na Zâmbia, onde a maioria dos cuidadores procurou tratamento de febre para seus filhos em

APE's, amigos, parentes, curandeiros tradicionais ou espíritas (Hamooya et al., 2016) e outro na Índia, onde os curandeiros tradicionais foram a primeira escolha (Chaturvedi et al., 2009). Esta preferência por serviços públicos deve continuar a ser reforçada, uma vez que o padrão de atendimento para diagnóstico e tratamento nas US públicas é determinado pelo PNCM e o diagnóstico e o tratamento da malária são fornecidos gratuitamente em Moçambique. Os APE's foram o segundo local mais procurado para tratamento, que não aumentou significativamente entre 2011 e 2015 e foi menos frequente do que o relatado na Zâmbia (18%) (Hamooya et al., 2016) e na Índia (17.1%) (Borah and Sarma, 2012). Esta é uma descoberta que surpreende pela negativa, porque em 2010 o MISAU revitalizou o programa de APE e houve uma expansão do programa entre os dois inquéritos (Salomão et al., 2018).

Dados do IMASIDA 2015 mostraram que a educação da mãe estava associada ao comportamento de procura de cuidados para a febre, como foi também demonstrado em outros contextos (Klein et al., 2012, Gerald, 2015, Okpanma Ac, 2015). Mães com nível secundário de educação eram mais propensas a procurar atendimento do que mães com menor escolaridade. No entanto, apesar das evidências de que a busca de cuidados de saúde tem sido associada ao conhecimento e conscientização (Gerald, 2015), mães com nível de escolaridade superior tiveram menor probabilidade de procurar atendimento. Por um lado, o menor comportamento de procura de cuidados para a febre entre mães com baixa escolaridade pode ser explicado pela sua menor conscientização sobre etiologia, prevenção, diagnóstico, tratamento e complicações da malária. (Okpanma Ac, 2015, Gerald, 2015). Por outro lado, é possível que mães altamente instruídas possam confiar mais na automedicação. Estes resultados mostram que a associação entre a educação da mãe e o comportamento de procura de cuidados é complexa e alguns estudos não conseguiram encontrar qualquer associação entre o nível de escolaridade da mãe e o comportamento de procura de cuidados de saúde (Getahun et al., 2010).

O comportamento da procura de cuidados para a febre também foi associado ao local de residência, na análise bivariada. Cuidadores das áreas rurais eram menos propensos a procurá-los para crianças febris do que os das áreas urbanas. Achados semelhantes foram relatados em estudos anteriores conduzidos em outros países da África Subsaariana (Johansson et al., 2014, Romay-Barja et al., 2015, Romay-Barja et al., 2016). Esta foi uma descoberta esperada, uma vez que o acesso a cuidados é mais baixo nas áreas rurais

de Moçambique, quando comparado com as áreas urbanas, e as pessoas que vivem nas áreas rurais viajam geralmente grandes distâncias para chegar às US (PNMCM, 2012).

O índice de riqueza do AF também foi associado ao comportamento de procura de cuidados por febre, semelhante a outros contextos (Gerald, 2015, Awuah et al., 2018). Os cuidadores do quintil médio baixo eram mais propensos a procurar atendimento do que os cuidadores do quintil mais baixo. Estes cuidadores do quintil de riqueza mais baixo provavelmente tinham um menor acesso aos serviços de saúde e também mais custos associados a transporte necessário para chegar à US mais próxima, fator que foi negativamente associado a procura de cuidados para crianças com febre, em zonas rurais do Mianmar (Thandar et al., 2015).

O comportamento de procura de cuidados para a febre não foi influenciado pela idade ou sexo da criança, semelhante ao que foi encontrado na Etiópia e na Zâmbia (Getahun et al., 2010, Hamooya et al., 2016).

Este estudo teve duas limitações importantes. Em primeiro lugar, os dados relacionados com a febre foram relatados pelas mães/responsáveis e, portanto, é possível que alguns participantes tenham tido dificuldades em recordar todos os detalhes relevantes ou possam ter sido influenciados pelo viés de desejabilidade social. No entanto, como apenas episódios de febre nas duas semanas anteriores aos inquéritos foram considerados, o viés de memória pode ter sido minimizado. Em segundo lugar, embora ambos os inquéritos utilizassem amostras representativas a nível nacional e regional, os tamanhos das suas amostras foram diferentes.

CAPÍTULO 4: ESTUDO 2

Fatores de risco associados a letalidade intra-hospitalar por malária em três unidades sanitárias de uma região de alta incidência de malária, no centro de Moçambique

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença curável se um tratamento eficaz for iniciado atempadamente (Meena et al., 2017). Contudo, mesmo com os esforços realizados pelos PNCM, o número de mortes pela doença em Moçambique continua elevado (PNCM, 2018). Esta é a principal causa de mortalidade infantil em Moçambique (PNCM, 2017) e o país foi responsável por cerca de 3% de todas as mortes por malária no mundo, em 2017 (WHO, 2018b). A maioria das mortes relacionadas com *P. falciparum* ocorre em bebés e crianças pequenas não imunes, representando uma porção considerável de mortes em crianças menores de 5 anos (Perkins et al., 2011). Segundo o relatório do PNCM (PNCM, 2018), houve uma redução em 34% no número de óbitos relatados em 2017 em relação a 2016, correspondendo a um total de 1,114 óbitos em 2017 contra 1,685 em 2016: A taxa de letalidade reduziu em 50%, tendo passado de 0,02% em 2016 para 0,01% em 2017.

A província da Zambézia, que suporta uma grande parte do peso da doença em Moçambique, foi responsável por 17% de todas as mortes por malária, em 2016 e 16.3% em 2017 (PNCM, 2018).

A mortalidade causada pela malária foi previamente associada a vários fatores como idade, existência de complicações, pobreza, baixa escolaridade, atendimento em US privadas, distância entre a residência e a US mais próxima, início do tratamento 48 horas depois do início dos sintomas e tratamento (Faye et al., 1998, Schellenberg et al., 1999, Sarkar et al., 2009, Abdul-Aziz et al., 2012, Mutombo et al., 2018). Em Moçambique, os fatores associados às mortes causadas pela malária não foram antes abordados, nem a nível provincial, nem a nível nacional. A identificação destes fatores é de grande importância, pois permite que estratégias direcionadas possam ser desenhadas e implementadas.

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo:

- Descrever os fatores associados às mortes por malária em doentes internados na província da Zambézia, que era a província com a maior prevalência de malária no país, em 2015.

MATERIAL E MÉTODOS

Local do estudo

O estudo foi realizado na província da Zambézia, que se situa no centro de Moçambique e tem uma área de 105 008 km² e 5 110 787 habitantes. Esta é a segunda província mais populosa do país (INE, 2017) e é das províncias com maior peso da doença (MISAU, 2018).

Os dados foram colhidos em três US, representando os diferentes níveis de atenção, que apresentaram o maior número de mortes por malária dentro do seu nível, em 2016: uma US de nível primário, uma US de nível secundário e uma US de nível terciário.

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, com base na análise dos processos clínicos de doentes hospitalizados com o diagnóstico de malária nos serviços de pediatria, ginecologia e obstetrícia, medicina e unidade de cuidados intensivos/serviço de urgências nas três US, de um total de 31 US da província, de janeiro a dezembro de 2016.

Participantes

CrITÉRIOS de inclusão

Foram elegíveis para este estudo todos os casos de malária confirmada por microscopia ou TDR, de todas as idades, hospitalizados nas US selecionadas, durante o período de estudo.

Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os casos cujos processos de internamento não foram localizados.

Variáveis

A principal variável de interesse foi a morte por malária. As variáveis independentes (fatores de risco potenciais) consistiram em características sociodemográficas e clínicas, bem como dados relacionados com os serviços prestados. As co-variáveis sociodemográficas incluíam idade, sexo e estado de gravidez das mulheres e as clínicas incluíam a presença de uma doença associada; malária grave (segundo os critérios da OMS); complicações durante a hospitalização; e presença de infecção pelo VIH. As co-variáveis relacionadas com os serviços prestados incluíam o preenchimento completo do diário clínico, a existência de folha de registo de terapêutica, a escolha correta do medicamento antimalárico e a dose correta do antimalárico utilizado. O nível da US também foi considerado um fator de risco potencial, visto que foi anteriormente sugerido que o tipo de US tem impacto na sobrevivência de crianças e mulheres grávidas com malária (Khan and Aregbeshola, 2017). Outra razão foi o facto de um estudo realizado na África do Sul (Mehta et al., 2007) ter demonstrado que em hospitais distritais há uma maior dificuldade no tratamento casos de malária grave e por vezes a transferência para uma US de referência pode ser comprometida ou atrasada pela falta de meios de transporte.

Colheita de dados

Os dados foram colhidos usando um questionário pré testado. O primeiro passo foi listar todos os casos de malária admitidos nas três US selecionadas entre janeiro e dezembro de 2016. Esta lista foi produzida com base nos dados obtidos nos livros de registo dos serviços de pediatria, ginecologia e obstetrícia, medicina interna e unidade de cuidados intensivos. A segunda etapa consistiu na identificação dos casos elegíveis e no levantamento dos seus respetivos processos clínicos. A terceira e última etapa consistiu no levantamento dos dados considerados relevantes de cada processo individual, usando um questionário. Os dados foram posteriormente introduzidos em um banco de dados

desenvolvido usando o *Microsoft Excel 2010*.

Análise estatística

Para resumir os dados demográficos foi usada estatística descritiva. A letalidade da malária foi calculada dividindo o número de mortes por malária pelo número total de casos da doença. A regressão logística foi utilizada para realizar as análises univariada e multivariada dos fatores de risco potenciais. O ponto de corte para inclusão no modelo multivariado invertido foi um valor de $p < 0,2$. A significância estatística foi considerada em um nível de significância de 5%. A análise dos dados foi realizada utilizando o *Stata Intercooled*, versão 15 (*Stata Corporation, College Station, Texas*).

Considerações éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comité Institucional de Bioética para a Saúde de Moçambique do Instituto Nacional de Saúde (Ref:096/CIBS-INS/2017) – em anexo. A autorização administrativa para realizar este estudo foi solicitada à Ministra da Saúde e à Direção Provincial de Saúde da Zambézia. Os dados foram colhidos de forma anónima e tratados com confidencialidade pela equipa de pesquisa.

RESULTADOS

Características dos participantes

Dos 957 pacientes diagnosticados com malária, foi possível recuperar 893 processos clínicos (93,3%), nos quais se baseou a análise. A Tabela seis resume as características gerais dos doentes. A idade variou de um a 89 anos, com uma mediana de 16 anos (IQR: 1-27 anos); 54,6% dos pacientes eram do sexo feminino.

Entre as doentes do sexo feminino, 117 (51,8%) estavam grávidas. A idade das gestantes variou de 14 a 45 anos (mediana = 22 anos; IQR: 20-28).

Os resultados do teste de VIH estavam disponíveis em 236 dos 893 casos e destes, 100 (42,4%) foram positivos. Crianças menores de cinco anos de idade tiveram menor probabilidade de estarem infetadas pelo VIH quando comparadas a todos os outros grupos

etários ($p < 0,05$).

A maioria dos doentes, 574 (64,4%) tinha uma doença associada, excluindo o VIH (principalmente broncopneumonia, desnutrição e sépsis em crianças e hipertensão arterial e diabetes em adultos); 290 (32,5%) preenchiem os critérios da OMS para malária grave e 81 (9,1%) desenvolveram complicações durante a hospitalização (como dificuldade respiratória, hemorragia espontânea ou diminuição do nível de consciência).

Em 391 indivíduos (43,8%) as folhas de registo de terapêutica não estavam disponíveis, 537 (60,1%) receberam o antimalárico correto (AL ou ASAQ em alternativa, como primeira linha ou Artesunato ou Quinino em alternativa, como segunda linha) e 535 (59,9%) receberam a dosagem correta do antimalárico, de acordo com o recomendado pelo PNCM (MISAU, 2011), independentemente de ter recebido o antimalárico correto ou não (Tabela 6).

Letalidade da malária

Como mostrado na tabela seis, um total de 75 mortes foram registadas entre os participantes do estudo, correspondendo a uma taxa de letalidade total de 8,4%. Embora a maioria dos óbitos ocorresse em crianças menores de cinco anos (25/75; 33,3%), a taxa de letalidade por idade foi maior entre adultos dos 30 a 49 anos (18,3%, $p < 0,001$) e aqueles com 50 anos de idade ou mais (19,0%, $p < 0,01$) em relação ao grupo referência (crianças menores de cinco anos). A taxa de letalidade no sexo masculino (10,9%) foi maior do que no sexo feminino (6,4%, $p < 0,05$). Não ocorreu nenhuma morte entre as 117 mulheres grávidas. A análise bivariada mostra que a letalidade foi maior em doentes infetados com o VIH ($p < 0,01$), com doença associada ($p < 0,01$), malária grave ($p < 0,001$) e nos que desenvolveram complicações durante a hospitalização ($p < 0,001$).

A análise bivariada também mostrou que a mortalidade foi maior entre os seguintes grupos de indivíduos: com ficha clínica incorretamente preenchida ($p < 0,01$), cujo processo não tinha ficha terapêutica ($p < 0,05$), que não receberam o tratamento antimalárico correto ($p < 0,05$) e dose incorreta ($p < 0,01$). A letalidade também foi maior nos pacientes internados na US de nível primário, em comparação aos internados nas US de nível secundário ou terciário ($p < 0,001$).

Tabela 6. Características demográficas dos casos de malária

Características	Sobreviventes	Mortes	Valor de p
	n (%)	n (%)	
<i>Grupos etários</i>	n = 818	n = 75	
< 5 anos	365(44.6)	25 (33.3)	(referência)
5–14 anos	98 (12.0)	4 (5.3)	0.347
15–29 anos	205 (25.1)	12 (16.0)	0.664
30–49 anos	103 (12.6)	23 (30.7)	0.000
50 anos +	47 (5.8)	11 (6.5)	0.002
<i>Sexo</i>	n = 818	n = 75	
Masculino	361 (44.1)	44 (58.7)	0.017
Feminino	457 (55.9)	31 (41.3)	
<i>Gravidez (>=14years)</i>	n = 226	n = 17	
Sim	117 (51.8)	0 (0.0)	(omitido)
Não	109 (48.2)	17 (100.0)	
<i>VIH</i>	n = 216	n = 20	
Sim	84 (10.3)	16 (21.3)	0.001
Não	132 (16.1)	4 (5.3)	
<i>Doenças associadas</i>	n = 818	n = 75	
Sim	515 (63.0)	60 (80.0)	0.004
Não	303 (37.0)	15 (20.0)	
<i>Malária grave</i>	n = 818	n = 75	
Sim	244 (29.8)	46 (61.3)	0.000
Não	574 (70.2)	29 (38.7)	
<i>Complicações durante a hospitalização</i>	n = 818	n = 75	
Sim	36 (4.4)	45 (60.0)	0.000
Não	782 (95.6)	30 (40.0)	
<i>Diário clínico devidamente preenchido</i>	n = 818	n = 75	
Sim	781 (95.5)	66 (88.0)	0.007
Não	37 (4.5)	9 (12.0)	

<i>Folha de registo de terapêutica no processo</i>	n = 818	n = 75	
Sim	468 (57.2)	34 (45.3)	0.049
Não	350 (42.8)	41 (54.7)	
<i>Tratamento feito com antimalárico recomendado</i>	n = 818	n = 75	
Sim	502 (61.4)	35 (46.7)	0.014
Não	316 (38.6)	40 (53.3)	
<i>Antimalárico dado na dose correta</i>	n = 818	n = 75	
Sim	501 (61.3)	34 (45.3)	0.008
Não	317 (38.8)	41 (54.7)	
<i>Tipo de Unidade Sanitária</i>	n = 818	n = 75	
Terciária	444 (54.3)	43 (57.3)	(referência)
Secundária	305 (37.3)	11 (14.7)	0.004
Primária	69 (8.4)	21 (28.0)	0.000
<i>Total</i>	n = 818	n = 75	

No modelo multivariado (Tabela 7), existiu uma associação entre os óbitos por malária e a idade (AOR=6,11 [IC 95% 2,72-13,75]) e (AOR=8,83 [IC 95% 3,18-24,49]) para adultos com 30-49 anos e 50 anos ou mais, respetivamente, em comparação com o grupo de referência (<5 anos). As mortes por malária também estiveram associadas à gravidade da doença (AOR=2,92 [IC 95% 1,55-5,52]); presença de complicações durante o internamento (AOR=33,82 [IC 95% 17,07-67,01]); ficha clínica não devidamente preenchida (AOR=4,13 [IC 95% 1,35-12,64]) e hospitalização em US de nível primário (AOR=2,65 [1,70-4,12]).

Tabela 7. Fatores associados à letalidade por malária

<i>Variável</i>	<i>Análise multivariada</i>		
	AOR	95% CI	Valor de p
<i>15-29 anos</i>	2.05	(0.84-4.99)	0.112
<i>30-49 anos</i>	6.11	(2.72-13.75)	0.000
<i>≥50 anos</i>	8.83	(3.18-24.49)	0.000
<i>Sexo masculino</i>	1.73	(0.92-3.23)	0.089
<i>Gravidade</i>	2.92	(1.55-5.52)	0.001
<i>Presença de complicações</i>	33.82	(17.07-67.01)	0.000
<i>Diário clínico não devidamente preenchido</i>	4.13	(1.35-12.64)	0.013
<i>Sem folha de registo de terapêutica</i>	1.61	(0.85-3.04)	0.141
<i>US de nível primário</i>	2.65	(1.70-4.12)	0.000

AOR – *adjusted odds ratio*

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo em Moçambique que descreve os fatores de risco associados a mortes intra-hospitalares por malária. A taxa de letalidade de casos de malária de 8,4% encontrada neste estudo é significativamente maior do que a taxa de letalidade relatada pelo PNCM. De acordo com os dados do PNCM, em 2016 Moçambique registou 8.521.708 casos e 1.685 mortes (taxa de letalidade de 0,02%). No mesmo período, a província da Zambézia notificou 1.406.363 casos e 287 mortes (taxa de letalidade de 0,02%) (PNCM, 2018). Esta diferença pode dever-se ao fato de terem sido selecionadas para este estudo as US com o maior número de mortes por malária na província, em 2016. Num estudo realizado em Moçambique demonstrou-se que a qualidade de dados registados no sistema de informação de saúde está abaixo do desejado e a correlação entre os dados relatados a nível das US e os dados reportados através do sistema nacional de informação de saúde está abaixo do ideal. No entanto, é através deste sistema que o PNCM tem acesso a informação para a produção de estatísticas e definição de estratégias programáticas (Colborn et al., 2020). A taxa de letalidade encontrada neste estudo também foi maior do

que a relatada em estudos semelhantes no Uganda (3,2%) (Opoka et al., 2008) e na África do Sul (0.8%) (Mehta et al., 2007). No entanto, foi inferior à relatada em um estudo realizado na República Democrática do Congo, que encontrou uma taxa de letalidade de 28,3% entre casos graves de malária (Mutombo et al., 2018). Tal poderá eventualmente ser justificado pelo fato de que diferentemente desta tese, o estudo realizado na República Democrática do Congo incluiu apenas casos de malária grave, o que poderá ter contribuído para a elevada taxa de letalidade.

Os resultados do presente estudo mostraram uma associação entre a letalidade da malária com idade igual ou superior a 30 anos, gravidade da doença e presença de complicações. A maior letalidade entre adultos com 30 anos ou mais, em comparação com crianças menores de cinco anos, é um resultado surpreendente, uma vez que está bem documentado que a letalidade da malária é maior entre crianças menores de cinco anos, devido à sua menor imunidade (Doolan et al., 2009). As taxas mais elevadas de infecção por VIH nos doentes com mais idade observadas neste estudo, poderão eventualmente explicar este resultado. De facto, este estudo mostrou que 42,4% dos doentes testados para este vírus estavam infetados e que as taxas de infecção eram significativamente maiores em todas as faixas etárias consideradas, quando comparadas com crianças menores de cinco anos. Além disso, a infecção pelo VIH esteve associada ao aumento da mortalidade por malária ($p < 0.05$), na análise bivariada, o que é consistente com os resultados de um estudo realizado na Beira, Moçambique, em que a infecção por este vírus esteve associada a um maior risco de complicações da malária (Saracino et al., 2012). Os resultados de um estudo realizado na África do Sul corroboraram os desta tese, uma vez que o VIH foi também associado à mortalidade por malária (OR 7.5; 95% CI, 2.2-25.1) (Gilks et al., 2004). Também foi relatado noutro estudo realizado em Moçambique, que casos suspeitos de malária em indivíduos adultos têm menor probabilidade de ser abordados de forma correta do que casos em crianças menores de cinco anos de idade, com significância estatística nas províncias de Zambézia e Cabo Delgado (Candrinho et al., 2019), o que também sustenta os resultados deste estudo. A associação da letalidade da infecção com a gravidade da doença e a presença de complicações é ainda consistente com os resultados de outros estudos (Sarkar et al., 2009, Mutombo et al., 2018). A gravidade da doença também pode estar associada à procura tardia de cuidados de saúde, sendo que os dados do IIM 2018 mostraram que esta é de cerca de 69% (INS et al., 2018).

Estudos conduzidos em outros países da África Subsaariana concluíram que o atraso na procura de cuidados de saúde e no tratamento tem sido associado à progressão para malária grave, que por sua vez está associada a uma elevada taxa de casos fatais da doença (Sarkar et al., 2009, Ejov et al., 1999).

No presente trabalho não se encontraram mortes entre as mulheres grávidas. No entanto, o número de mortes por malária incluídas foi relativamente pequeno, o que pode ter contribuído para a não deteção deste evento. Já foi anteriormente documentado que em regiões endémicas, como a província da Zambézia, a malária pode contribuir para quase 25% de todas as mortes em mulheres grávidas (Murray et al., 2012). Um estudo realizado em Moçambique concluiu que a malária era a quarta causa de morte durante a gravidez e no pós-parto, respondendo por 10% das mortes entre mulheres grávidas e puérperas (Menendez et al., 2008).

No presente estudo, foi identificada uma falta de adesão às normas nacionais de tratamento desta doença (MISAU, 2011), fator anteriormente associado à letalidade da mesma (Mehta et al., 2007). Cerca de 40% dos doentes foram tratados com um antimalárico diferente do recomendado e/ou em dose incorreta. Em alguns dos processos clínicos não se encontrou a folha de registo terapêutico. Isto, associado à incorreção do tratamento e da dosagem de antimaláricos pode ser uma indicação de má gestão terapêutica, já que, um estudo realizado na África do Sul concluiu que uma abordagem terapêutica inadequada está associada a um mau prognóstico da malária (Mehta et al., 2007). Estes resultados enfatizam a necessidade de projetar e estabelecer intervenções para melhorar as práticas de tratamento de casos e a qualidade do atendimento, promovendo a adesão às diretrizes nacionais de tratamento da malária.

Neste estudo, a letalidade pela malária foi maior na US de nível primário ($p=0.000$) em comparação com as de nível secundário e terciário. As US primárias compreendem mais de 81% de todas as US em Moçambique (INE, 2015) e a grande maioria dos casos de malária é gerida nesse nível. O tratamento da malária grave geralmente requer cuidados intensivos e medição de vários parâmetros sanguíneos, o que raramente está disponível em US de nível primário. Assim, a redução das mortes intra-hospitalares por malária exigirá o fortalecimento da capacidade dessas US na gestão dos casos graves e também melhorias nos sistemas de referência para doentes que requerem um elevado nível de atenção.

Este estudo teve algumas limitações relacionadas principalmente com a qualidade dos dados. Embora tenha sido possível recuperar a maioria dos arquivos dos doentes (93,3%), vários arquivos tinham dados em falta. Por exemplo, apenas 26,4% tinham informações sobre a infecção pelo VIH. A maioria dos arquivos também carecia de dados sobre o início dos sintomas e resultados laboratoriais para a densidade dos parasitas. Como resultado, algumas destas variáveis não foram incluídas na análise final, o que limitou a nossa capacidade para avaliar o seu papel como fatores de risco para mortes intra-hospitalares por malária entre os participantes do estudo. Além disso, não foram incluídas entrevistas com clínicos, o que teria ajudado a entender as suas práticas clínicas.

CAPÍTULO 5: ESTUDO 3

Padrões de idade de crianças com malária complicada, numa área de baixa transmissão em Moçambique

INTRODUÇÃO

A imunidade naturalmente adquirida contra a malária é estabelecida lentamente após a exposição repetida e frequente a infeções por *P. falciparum* (Baird and Snow, 2007, Miotto et al., 2012, Griffin et al., 2015). Pessoas com exposição crónica, intensa e ininterrupta à infeção, desenvolvem uma proteção altamente eficaz contra a doença grave em uma idade correspondente aproximadamente ao início da puberdade (Doolan et al., 2009), que depois mantêm devido à exposição repetida. Em regiões de elevada taxa de transmissão, indivíduos que sobrevivem aos numerosos ataques e atingem a idade adulta atingem o estágio de imunidade clínica conhecida como premunicação, onde, embora infetados, geralmente apresentam baixa parasitémia e pouca ou nenhuma sintomatologia. Nessas áreas, a morbilidade e a mortalidade são mais elevadas em crianças pequenas, nas quais a imunidade protetora adquirida é insuficiente para proteger contra doenças graves (Schumacher and Spinelli, 2012).

Por outro lado, foi sugerido que o crescente sucesso na redução do nível de transmissão da malária em muitas áreas anteriormente consideradas como altamente endémicas resultará numa aquisição mais tardia da imunidade à malária, o que levará a um aumento na incidência da infeção não complicada e grave em crianças em idade escolar (Nankabirwa et al., 2014). Portanto, a relação entre a intensidade da transmissão da malária e a doença clínica é importante para prever o resultado das medidas de controlo que reduzem a sua transmissão (O’Meara et al., 2008).

As diferenças na idade de pico da apresentação da malária em doentes hospitalizados e intensidade de transmissão têm implicações para o desenho de conjuntos de estratégias de prevenção planeadas para o controlo da doença. O benefício da intervenção direcionada ao uso de redes mosquiteiras para o controlo da malária, como atualmente recomendado pela OMS, baseia-se no raciocínio que direciona as redes mosquiteiras para os grupos de maior risco, os lactentes e as mulheres grávidas, atingindo maior impacto na saúde pública (Okiro et al., 2009).

Apesar de Moçambique ser endémico para a malária, há uma grande heterogeneidade na transmissão da doença (PNM, 2017) e a Cidade de Maputo tem registado prevalências baixas há vários anos (MISAU and INE, 2013). Assim, é de se esperar que com o passar do tempo, a imunidade contra a malária em crianças residentes nesta área comece a desenvolver-se mais tardiamente, na infância. Portanto, para eliminar esta infeção, os programas de controlo precisam de desenvolver novas estratégias de vigilância e resposta apropriada à mudança de epidemiologia que acompanha a redução da transmissão (Jacobson et al., 2017).

OBJETIVO

Este estudo teve com objetivo:

- Caracterizar as diferenças no perfil clínico entre crianças dos dois aos 14 anos de idade com malária complicada, no que diz respeito aos sintomas e sinais clínicos, aos parâmetros hematológicos e parasitológicos associados a esta infeção e à infeção pelo VIH.

MATERIAL E MÉTODOS

Local do estudo

A Cidade de Maputo é a capital de Moçambique, que se localiza na região sul do país, com uma área de 300km² e 1.101.170 habitantes (INE, 2017).

O estudo decorreu no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo (HCM), que é uma US de nível quaternário e o hospital de referência para todo o país. No Departamento de Pediatria crianças menores de 15 anos são assistidas por diferentes patologias. O internamento das crianças com malária faz-se na enfermaria de doenças infetocontagiosas, mas os casos graves são internados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Apesar da baixa prevalência da malária na Cidade de Maputo, esta é a principal causa de internamento na enfermaria de doenças infetocontagiosas do HCM (HCM, 2017).

Desenho do estudo

Este estudo foi observacional e transversal e decorreu de agosto de 2017 a abril de 2018. O recrutamento foi feito aleatoriamente, tendo sido selecionado um em cada dois doentes com critérios de internamento por malária.

Elegibilidade

Foram recrutadas crianças dos dois aos 14 anos de idade admitidas para internamento por malária, confirmada por microscopia. As crianças menores de dois anos não foram recrutadas pelo risco de ainda poderem estar expostas a infeção pelo VIH através do aleitamento materno, caso as mães estivessem infetadas por este vírus.

Colheita de dados e de amostras

Os pais/guardiões das crianças recrutadas foram entrevistados e questionados sobre os sintomas e sobre a história anterior de malária.

Fez-se uma colheita de 5ml de amostra de sangue total em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético antes do início do tratamento para a malária. Esta amostra foi usada para a determinação da densidade parasitária e rastreio de infeção pelo VIH.

Para evitar a colheita de grandes quantidades de sangue, resultados de hemoglobina, leucócitos totais e plaquetas foram retirados dos processos dos doentes, com o consentimento dos médicos assistentes.

Medidas

A principal variável de interesse para este estudo foi a idade dos doentes, que se dividiu em dois grupos: 2-4 anos; 5-14 anos. Para avaliar o perfil clínico foram identificados alguns sintomas como febre, cefaleia, dor abdominal, dispneia, hemorragia espontânea, diarreia, vómitos, icterícia, esplenomegalia, convulsões e diminuição do nível de consciência, que são sintomas esperados em indivíduos com malária (Schumacher and Spinelli, 2012, Kaushik et al., 2012), sendo considerado “1” para quem tem o sintoma/sinal e “0” para quem não tem. Os níveis de hemoglobina foram categorizados

em dois grupos “sem anemia/anemia ligeira ou moderada” e “anemia grave”, segundo a OMS (WHO, 2011), visto que esta última é a mais associada à malária (Gomes et al., 2011). A densidade parasitária foi definida como baixa (<100.000 parasitas/ μ l) ou elevada (\geq 100.000 parasitas/ μ l) (MISAU, 2017a), as plaquetas foram classificadas como “normais” ou “diminuídas” e os leucócitos em “normais”, “diminuídos” ou “aumentados” (Andropoulos, 2012).

Análise estatística

Foi usada estatística descritiva para resumir os dados demográficos. A associação entre as classes etárias e as variáveis clínicas (medidas como variáveis categóricas) foi avaliada pelo teste exato de Fisher. O relatório apresenta os valores de P do teste de exato de Fisher. Considerou-se um nível de significância de 5%. Toda a análise estatística foi realizada usando o programa *Stata*, versão 15 (*Stata Corporation, College Station, Texas*).

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comité Institucional de Bioética para Saúde do Instituto Nacional de Saúde e pelo Comité Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique, Ref 192/CNBS/17. A realização do estudo foi autorizada pela Direção Científica do HCM. O consentimento informado foi assinado pelos pais/guardiões das crianças para a realização da entrevista e para a colheita de amostra de sangue. Os dados foram colhidos de forma anónima e tratados com confidencialidade pela equipa de pesquisa.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 50 crianças internadas com o diagnóstico de malária complicada, no Departamento de Pediatria do HCM, das quais 27/50 (54.0%) eram menores de cinco anos e 23/50 (46.0%) tinham idade entre cinco e 14 anos. A idade mediana foi de quatro anos (IQR:3-6 anos).

O sexo masculino foi o mais predominante nos dois grupos etários: 22/27 (81.5%) em crianças dos dois aos quatro anos e 14/23 (60.9%) em crianças dos cinco aos 14 anos

(p=0.126) (Tabela 8). Apenas 16/50 (32.0%) crianças tinham história anterior de malária, relatadas pelos pais/acompanhantes e a frequência foi maior entre crianças dos cinco aos 14 anos de idade (10/23; 43.5%) (p=0.136).

Tabela 8: Características demográficas de crianças com malária complicada

Características	2-4 anos n (%)	5-14 anos n (%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	22 (81.5)	14 (60.9)	0.126
Feminino	5 (18.5)	9 (39.1)	
História de malária	6 (22.2)	10 (43.5)	0.136
Total	27 (54.0)	23 (46.0)	

*Teste exato de Fisher

Perfil clínico

O sintoma mais comum foi a febre (Tabela 9). Apenas uma das 50 crianças (2%) não tinha história de febre e cuja idade se situava entre cinco e 14 anos. Depois da febre, os vômitos (28/50; 56%) e as cefaleias (23/50; 46%) foram os sintomas mais comuns, e embora a frequência destes tenha sido maior entre crianças dos cinco aos 14 anos (12/23; 52.2% para a cefaleia e 14/23; 60.9% para os vômitos) em relação a crianças dos dois aos quatro anos (11/27; 40.7% para a cefaleia e 14/27; 51.9% para os vômitos), não se verificou nenhuma relação entre a idade e a apresentação destes sintomas (p=0.570 e p=0.577, respetivamente).

Outros sintomas como a dispneia, hemorragia espontânea e perda de consciência ocorreram com menor frequência (3/50, 6%; 2/50, 4% e 3/50, 6%, respetivamente) e não houve diferença entre os grupos de idade (2/27; 7.4%, 1/27; 3.7% e 2/27; 7.4% para crianças dos dois aos quatro anos de idade e 1/23; 4.4%, 1/23; 4.4% e 1/23, 4.4% para crianças dos cinco aos 14 anos, respetivamente).

Tabela 9: Perfil clínico de crianças com malária complicada

Características	2-4 anos n=27 (%)	5-14 anos n= 23 (%)	Valor de p
Febre	27 (100.0)	22 (95.7)	0.460
Cefaleia	11 (40.7)	12 (52.2)	0.570
Dispneia	2 (7.4)	1 (4.4)	1.000
Hemorragia espontânea	1 (3.7)	1 (4.4)	1.000
Diarreia	3 (11.1)	4 (17.4)	0.689
Vômitos	14 (51.9)	14 (60.9)	0.577
Icterícia	4 (14.8)	2 (8.7)	0.674
Dor abdominal	4 (14.8)	7 (30.4)	0.305
Esplenomegalia	2 (7.4)	0 (0.0)	0.493
Convulsões	3 (11.1)	4 (17.4)	0.698
Diminuição do nível de consciência	2 (7.4)	1 (4.4)	1.000

* Teste exato de Fisher

Perfil hematológico

Apenas 26% (13/50) das crianças tiveram anemia grave e destas, nove tinham idade entre os dois e os quatro anos (9/27; 33.3%) e quatro tinham idade entre os cinco e os 14 anos (4/23; 17.4%) (Tabela 10).

Crianças de idade igual ou superior a cinco anos tiveram trombocitopenia com maior frequência (16/23; 69.6%) em relação às crianças mais novas (16/27; 59.3%). A leucocitose não apresentou grande variação entre os grupos (7/27; 25.9% para menores de cinco anos e 5/23; 21.7% para crianças entre os cinco e os 14 anos).

Tabela 10: Perfil hematológico de crianças com malária complicada

Características	< 5 anos n=27 (%)	5-14 anos n= 23 (%)	Valor de p
Hemoglobina			
Anemia grave	9 (33.3)	4 (17.4)	0.332
Plaquetas			
Diminuídas	16 (59.3)	16 (69.6)	0.559
Leucócitos			
Aumentados	7 (25.9)	5 (21.7)	1.000

* Teste exato de Fisher

Perfil parasitológico

A frequência de parasitemia elevada foi igual entre os grupos (11/27; 40.7% para crianças dos dois aos quatro anos e 9/23; 39.1% para crianças dos cinco aos 14 anos) (Tabela 11).

Tabela 11: Perfil parasitológico de crianças com malária complicada

Características	< 5 anos n=27 (%)	5-10 anos n= 23 (%)	Valor de p
Densidade parasitária			
Baixa	16 (59.3)	14 (60.9)	1.000
Alta	11 (40.7)	9 (39.1)	

* Teste exato de Fisher

VIIH

Apenas duas crianças estavam infetadas com o VIH e ambas foram diagnosticadas durante o estudo, ou seja, os seus pais/guardiões não tinham conhecimento do estado serológico das crianças, que tinham ambas idade inferior a cinco anos. Nenhuma destas crianças tinha história anterior de malária nem apresentava anemia grave. Apenas uma delas tinha parasitemia elevada.

Estas crianças e os seus pais/guardiões foram encaminhados para a psicóloga para que pudessem conhecer o diagnóstico e ter o devido aconselhamento e posteriormente para a consulta no Hospital Dia para início de Terapêutica Antirretroviral (TARV).

DISCUSSÃO

Neste estudo descreveram-se as características clínicas, hematológicas e parasitológicas de crianças dos dois aos 14 anos de idade, internadas com o diagnóstico de malária complicada, numa área de baixa transmissão de malária, em Moçambique.

O estudo decorreu no HCM que se localiza na cidade de Maputo, que é uma área de baixa transmissão e com a menor prevalência de malária no país (PNCM, 2018, INS et al., 2018).

Diferente do esperado em áreas endémicas, onde a maioria das crianças com malária complicada tem idade inferior a cinco anos (O'Meara et al., 2008), neste estudo a percentagem de crianças nessa faixa etária (54%) não apresentou uma diferença considerável, em relação às crianças maiores (46%). Na África do Sul foi estimada uma proporção de 60% de casos de malária em crianças em áreas de transmissão elevada e 20% em áreas de baixa transmissão (Griffin et al., 2014). Em um estudo realizado no Gabão (Mawili-Mboumba et al., 2013), crianças maiores de cinco anos eram infetadas mais frequentemente e o risco de infeção em crianças menores de cinco anos reduziu significativamente de 2008 para 2011 ($p < 0,01$), sugerindo uma mudança na epidemiologia. Também foi demonstrado em um estudo realizado no Senegal (Brasseur et al., 2011) que uma redução na transmissão da malária ao longo do tempo é acompanhada por mudanças no perfil etário dos indivíduos com a doença, de modo que o risco se torna quase uniformemente distribuído ao longo da vida.

Embora a maioria das crianças não tivesse tido história anterior de malária (34/50; 68%), o que é de esperar visto que a prevalência da malária na cidade de Maputo é baixa (0.9%) (INS et al., 2018), crianças mais velhas apresentaram história de malária com maior frequência (43.5%) em relação às mais novas (22.2%). Embora esta diferença não seja significativa ($p = 0.136$), pode estar relacionada com a maior exposição ao parasita, não só pelo tempo de vida, mas também pelas atividades realizadas pelas crianças mais velhas. Estas têm mais liberdade e, portanto, uma tendência maior para estarem mais expostas

aos mosquitos.

A febre foi o sintoma mais comum (98%), similar aos resultados de um estudo realizado em Jaipur, na Índia, onde 94.2% das crianças internadas com malária apresentaram febre (Meena et al., 2017). O mesmo aconteceu em outro estudo realizado em Aligarh, na Índia, onde todas as crianças incluídas, tanto com infecção por *P. falciparum*, quanto por *P. vivax*, tiveram febre (Asma et al., 2014). Situação diferente do estudo em Jaipur onde os sintomas mais comuns depois da febre foram a esplenomegalia (70.9%) e a palidez (69%), sendo que no presente estudo os mais comuns foram os vômitos (56%) e as cefaleias (46%).

Em relação aos resultados laboratoriais e no perfil hematológico, a trombocitopenia foi o resultado laboratorial mais comum (64%), similar a outros estudos (Gupta et al., 2013, Asma et al., 2014). A anemia grave, que é uma manifestação primária da malária grave na infância em áreas holoendêmicas (Perkins et al., 2011), foi mais comum em crianças menores de cinco anos (33.3%).

A ausência de diferença significativa na apresentação clínica e laboratorial da malária complicada, entre crianças dos dois aos quatro anos e crianças dos cinco aos 14 anos parece sugerir que o grupo de maior risco para malária complicada, na cidade de Maputo, abrange uma faixa etária maior, incluindo também crianças maiores de cinco anos. Já foi documentado anteriormente uma mudança no pico de idade de apresentação de episódios clínicos de malária no Mali (Toure et al., 2016), onde o risco de malária clínica foi duas a nove vezes maior entre crianças de cinco a nove anos de idade em comparação com crianças mais novas. Isto mostra que há uma necessidade de desenvolver estratégias de vigilância para detetar mudanças epidemiológicas resultantes das intervenções de controlo da malária, para que se possam dar respostas adequadas aos padrões epidemiológicos nas diferentes áreas de transmissão. Para isso torna-se necessário que a vigilância epidemiológica e a análise de dados que daí resulta seja feita adequadamente.

Apesar da prevalência elevada do VIH na cidade de Maputo (MISAU, 2018), só duas das 50 crianças estavam infetadas pelo vírus e isto pode dever-se ao fato do rastreio em crianças se efetuar mais frequentemente, o que permite que o TARV em crianças infetadas possa ser iniciado mais cedo, associado a profilaxia com Cotrimoxazol para crianças menores de cinco anos (MISAU, 2016), que se sabe que é um fator protetor

contra a malária (Kasirye et al., 2015, Davis et al., 2015).

Este estudo teve algumas limitações. A sua principal limitação relaciona-se com o tamanho reduzido da amostra, o que não permite que se faça uma extrapolação para toda a população de Moçambique. Outra também importante foi não ter havido possibilidade de se ter efetuado uma comparação com um grupo controlo proveniente de uma área de transmissão elevada. Finalmente, o facto de não terem sido incluídas crianças internadas na UCIP representa uma grande limitação, pois os casos de malária grave não foram estudados. Esta situação verificou-se porque por rotina se administra a dose inicial de tratamento de malária a todas crianças graves que dão entrada na UCIP, mesmo antes de se ter o diagnóstico laboratorial e, para o presente estudo, as crianças eram recrutadas depois do diagnóstico de malária, mas antes de se iniciar o tratamento antimalárico.

CAPÍTULO 6: CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 DISCUSSÃO

O PNCM tem realizado diversas estratégias para o controlo da malária em Moçambique mas, mesmo assim, o número de casos tem aumentado nos últimos anos e a prevalência mantém-se elevada (PNCM, 2018, INS et al., 2018, MISAU, 2018). O objetivo deste trabalho foi avaliar alguns dos fatores relacionados com a prevalência e mortalidade elevadas devido à malária em zonas de transmissão diferentes em Moçambique. A identificação destes fatores permite definir melhor as estratégias de controlo desta infeção, já que é essencial compreender o perfil etário atual da morbilidade, mortalidade e apresentações clínicas da malária em áreas com suscetibilidade variável a infeção para se controlar a doença (Kapesa et al., 2018).

Para responder a este objetivo, foram selecionados alguns fatores como idade, existência de complicações, pobreza, o nível de escolaridade, tipo de US e qualidade do atendimento que, segundo a literatura (Faye et al., 1998, Schellenberg et al., 1999, Sarkar et al., 2009, Abdul-Aziz et al., 2012, Mutombo et al., 2018), influenciam a prevalência e o aumento do número de mortes por malária e que, apesar de fazerem parte das estratégias do PNCM para o controlo da doença, possam ser negligenciados de alguma forma ou possam ser influenciados pelo contexto heterogéneo da transmissão desta doença em Moçambique.

Os resultados deste trabalho (resumidos na Figura 9) mostraram que a mortalidade por malária em zonas de transmissão elevada está associada a características do hospedeiro (idade igual ou superior a 30 anos, presença de complicações e gravidade da doença) e a fatores relacionados com a qualidade do serviço (preenchimento incompleto do diário clínico, ausência de folha de registo de terapêutica e atendimento em US de nível primário) (**estudo 2**). Esta baixa qualidade dos serviços prestados, especialmente em US de nível primário, pode também refletir-se numa baixa satisfação da população com os serviços de saúde, visto que as US de nível primário são as de maior cobertura no país (PNCM, 2017, AHO, 2018a) e que a maioria da população procura atendimento em hospitais públicos (**estudo 1**). Isto, associado ao facto de ter sido demonstrado no Relatório do Inquérito de Orçamento Familiar 2014/15 (Zacarias et al., 2015) que a província da Zambézia que teve menor procura de cuidados era a que tinha um menor nível de satisfação pelos serviços e também a que apresentava maior prevalência da

malária em 2015 (MISAU, 2018) reforça a necessidade de melhoria dos cuidados de saúde prestados no Sistema Nacional de Saúde para o aumento da procura destes serviços.

A baixa procura por cuidados de saúde demonstrada no **estudo 1**, leva ao atraso ou não início do tratamento, contribuindo para a progressão para a doença grave, que está associada a uma taxa de letalidade elevada (**estudo 2**). Por outro lado, indivíduos infetados que não procuram cuidados de saúde e, portanto, não são tratados e permanecem como fonte de infeção, colocando mais pessoas em risco, contribuindo assim para o aumento da prevalência.

Para reduzir a morbimortalidade da malária, o PNCM desenvolve estratégias para grupos de risco. Embora estes grupos de risco tenham sido definidos pela OMS (lactentes, crianças menores de cinco anos, mulheres grávidas, doentes com infeção pelo VIH, imigrantes não imunes, viajantes e populações móveis) (WHO, 2019), os resultados apresentados nesta tese identificaram indivíduos adultos (de 30 anos de idade ou mais, excluindo mulheres grávidas) em áreas de transmissão elevada como população de risco para desenvolver doença grave e morte (**estudo 2**). Mais ainda, na cidade de Maputo, que é uma área de baixa transmissão, não se verificou diferença na apresentação clínica e laboratorial da malária complicada entre crianças dos dois aos quatro anos e crianças dos cinco aos 14 anos (**estudo 3**). A longo prazo, com a obtenção dos resultados desejados no controlo da malária, a redução da prevalência da malária pode originar um atraso no desenvolvimento da imunidade clínica, resultando numa mudança da morbidade da malária para crianças mais velhas e adultos (Singer et al., 2003, Carneiro et al., 2010), o que atualmente poderá estar a acontecer na cidade de Maputo. A ser verdade, esta situação demonstra uma necessidade de identificação de populações de risco nas diferentes áreas de transmissão, para um melhor direcionamento de estratégias, de modo a garantir que estas possam abranger de forma uniforme todos os indivíduos que estão em risco.

6.2 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O desenho de estratégias de controlo da malária deve considerar as alterações epidemiológicas e a heterogeneidade na transmissão da mesma entre as províncias. As intervenções devem ser direcionadas aos grupos etários identificados de maior risco, que suportam a maior carga da doença, nas diferentes áreas de transmissão e para isso, é necessário que se desenvolvam de estratégias de vigilância que permitam a implementação de estratégias de resposta apropriadas às mudanças epidemiológicas.

Há necessidade de se reforçar as estratégias de CMSC e melhorar a qualidade dos serviços de saúde, especialmente em US de nível primário, com vista a melhorar a procura por cuidados de saúde, tanto em áreas de transmissão elevada como em áreas de baixa transmissão, o que poderá contribuir não apenas para a redução da prevalência como também da letalidade. Este progresso na qualidade dos serviços de saúde deve passar não apenas por melhores condições para o diagnóstico e tratamento através de um equipamento adequado das US, mas também no treino dos técnicos e médicos para que haja um preenchimento correto e completo dos diários clínicos, obrigatoriedade no preenchimento da folha de registo de terapêutica para controlo e atenção na medicação e dosagem administradas, que foram associados a letalidade na Zambézia.

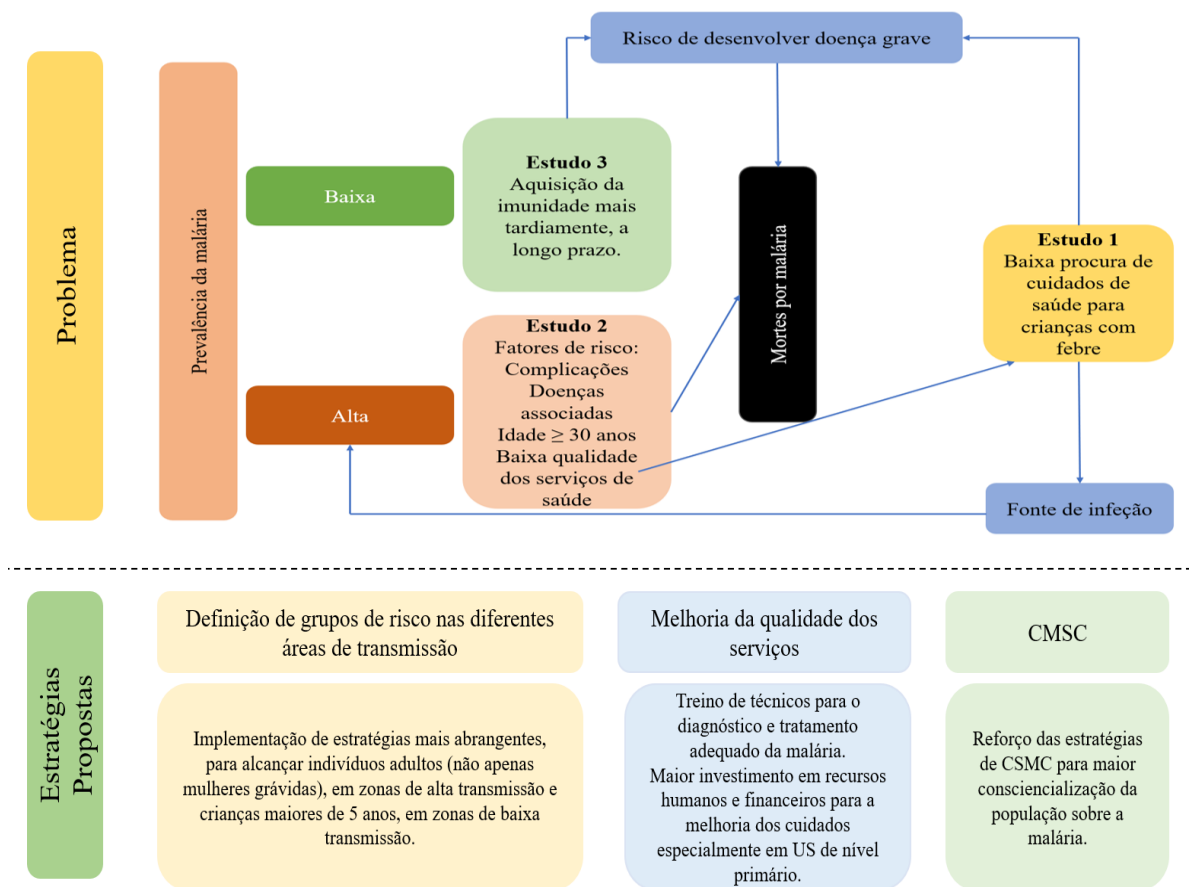


Figura 9: Resultados deste trabalho - Problemas identificados e recomendações

6.3 PERSPETIVAS DE TRABALHO

Finalmente, os resultados desta tese colocam reflexões que poderão originar novos estudos sobre as seguintes áreas temáticas:

- Contribuição da diferença na realização de estratégias, na variação da prevalência da malária entre as províncias.
- Relação entre padrões de idade e morbimortalidade da malária em áreas de baixa e alta transmissão, com o fim de identificar populações de risco.
- Abordagem de estratégias de controlo da malária não avaliadas neste trabalho, como a cobertura e o uso de redes mosquiteiras, a PIDOM e o tratamento preventivo para grupos de risco.
- Avaliação das práticas médicas em US que possam estar relacionadas com a mortalidade por malária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUL-AZIZ, A. R., HARRIS, E. & MUNYAKAZI, L. 2012. Risk Factors in Malaria Mortality Among Children in Northern Ghana: A Case Study at The Tamale Teaching Hospital. *JBSR*, 2, 35-45.
- AHO. 2018a. *Moçambique: O Sistema de Saúde* [Online]. Africa Health Observatory. Available: http://www.aho.afro.who.int/profiles_information/index.php/Mozambique:The_Health_System/pt [Accessed 14/01 2019].
- AHO. 2018b. *Mozambique: Analytical summary - Community ownership and participation* [Online]. Available: http://www.aho.afro.who.int/profiles_information/index.php/Mozambique:Analytical_summary_-_Community_ownership_and_participation/pt [Accessed 12/11 2018].
- AHO. 2018c. *Profissionais de saúde* [Online]. Available: http://www.aho.afro.who.int/profiles_information/index.php/Mozambique:Health_workforce_-_The_Health_System/pt [Accessed 12/11 2018].
- ALEMU, A., SHIFERAW, Y., ADDIS, Z., MATHEWOS, B. & BIRHAN, W. 2013. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit Vectors*, 6, 18.
- ANDROPOULOS, D. B. 2012. *Pediatric Normal Laboratory Values*, Blackwell Publishing Ltd.
- ASMA, U. E., TAUFIQ, F. & KHAN, W. 2014. Prevalence and clinical manifestations of malaria in Aligarh, India. *Korean J Parasitol*, 52, 621-9.
- AWANTANG, G., BABALOLA, S., KOENKER, H., FOX, K., TOSO, M., LEWICKY, N., SOMAH, D. & KOKO, V. 2018. Correlates of social behavior change communication on care-seeking behaviors for children with fever: an analysis of malaria household survey data from Liberia. *Malar J*, 17, 105.
- AWUAH, R. B., ASANTE, P. Y., SAKYI, L., BINEY, A. A. E., KUSHITOR, M. K., AGYEI, F. & DE-GRAFT AIKINS, A. 2018. Factors associated with treatment-seeking for malaria in urban poor communities in Accra, Ghana. *Malar J*, 17, 168.
- BAIRD, J. K. & SNOW, R. W. 2007. Acquired immunity in a holoendemic setting of Plasmodium falciparum and p. Vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 76, 995-6.
- BATTLE, K. E., BISANZIO, D., GIBSON, H. S., BHATT, S., CAMERON, E., WEISS, D. J., MAPPIN, B., DALRYMPLE, U., HOWES, R. E., HAY, S. I. & GETTING, P. W. 2016. Treatment-seeking rates in malaria endemic countries. *Malar J*, 15, 20.
- BELACHEW, E. B. 2018. Immune Response and Evasion Mechanisms of Plasmodium falciparum Parasites. *J Immunol Res*, 2018, 6529681.
- BIRHANU, Z., ABEBE, L., SUDHAKAR, M., DISSANAYAKE, G., YIHDEGO, Y. Y., ALEMAYEHU, G. & YEWHALAW, D. 2016. Malaria Related Perceptions, Care Seeking after Onset of Fever and Anti-Malarial Drug Use in Malaria Endemic Settings of Southwest Ethiopia. *PLoS One*, 11, e0160234.
- BORAH, D. J. & SARMA, P. S. 2012. Treatment seeking behavior of people with malaria and households' expenditure incurred to it in a block in endemic area in Assam, North East India. *BMC Infectious Diseases*, 12, P41.

- BRASSEUR, P., BADIANE, M., CISSE, M., AGNAMEY, P., VAILLANT, M. T. & OLLIARO, P. L. 2011. Changing patterns of malaria during 1996-2010 in an area of moderate transmission in southern Senegal. *Malar J*, 10, 203.
- BUCSAN, A. N. & WILLIAMSON, K. C. 2020. Setting the stage: The initial immune response to blood-stage parasites. *Virulence*, 11, 88-103.
- BYAKIKA-KIBWIKI, P., DDUMBA, E. & KAMYA, M. 2007. Effect of HIV-1 infection on malaria treatment outcome in Ugandan patients. *African Health Sciences*, 7.
- CANDRINHO, B., PLUCINSKI, M. M., COLBORN, J. M., DA SILVA, M., MATHE, G., DIMENE, M., CHICO, A. R., CASTEL-BRANCO, A. C., BRITO, F., ANDELA, M., PONCE DE LEON, G., SAIFODINE, A. & ZULLIGER, R. 2019. Quality of malaria services offered in public health facilities in three provinces of Mozambique: a cross-sectional study. *Malar J*, 18, 162.
- CARNEIRO, I., ROCA-FELTRER, A., GRIFFIN, J. T., SMITH, L., TANNER, M., SCHELLENBERG, J. A., GREENWOOD, B. & SCHELLENBERG, D. 2010. Age-patterns of malaria vary with severity, transmission intensity and seasonality in sub-Saharan Africa: a systematic review and pooled analysis. *PLoS One*, 5, e8988.
- CHATURVEDI, H. K., MAHANTA, J. & PANDEY, A. 2009. Treatment-seeking for febrile illness in north-east India: an epidemiological study in the malaria endemic zone. *Malar J*, 8, 301.
- COLBORN, J. M., ZULLIGER, R., DA SILVA, M., MATHE, G., CHICO, A. R., CASTEL-BRANCO, A. C., BRITO, F., ANDELA, M., DE LEON, G. P., SAIFODINE, A., CANDRINHO, B. & PLUCINSKI, M. M. 2020. Quality of malaria data in public health facilities in three provinces of Mozambique. *PLoS One*, 15, e0231358.
- CROMPTON, P. D., MOEBIUS, J., PORTUGAL, S., WAISBERG, M., HART, G., GARVER, L. S., MILLER, L. H., BARILLAS-MURY, C. & PIERCE, S. K. 2014. Malaria immunity in man and mosquito: insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. *Annu Rev Immunol*, 32, 157-87.
- DAS, A., DAS GUPTA, R. K., FRIEDMAN, J., PRADHAN, M. M., MOHAPATRA, C. C. & SANDHIBIGRAHA, D. 2013. Community perceptions on malaria and care-seeking practices in endemic Indian settings: policy implications for the malaria control programme. *Malar J*, 12, 39.
- DAS, A. & RAVINDRAN, T. S. 2010. Factors affecting treatment-seeking for febrile illness in a malaria endemic block in Boudh district, Orissa, India: policy implications for malaria control. *Malar J*, 9, 377.
- DAVIS, N. L., BARNETT, E. J., MILLER, W. C., DOW, A., CHASELA, C. S., HUDGENS, M. G., KAYIRA, D., TEGHA, G., ELLINGTON, S. R., KOURTIS, A. P., VAN DER HORST, C., JAMIESON, D. J. & JULIANO, J. J. 2015. Impact of daily cotrimoxazole on clinical malaria and asymptomatic parasitemias in HIV-exposed, uninfected infants. *Clin Infect Dis*, 61, 368-74.
- DECHAVANNE, C., SADISSOU, I., BOURAIMA, A., AHOANGNINOU, C., AMOUSSA, R., MILET, J., MOUTAIROU, K., MASSOUGBODJI, A., THEISEN, M., REMARQUE, E. J., COURTIN, D., NUEL, G., MIGOT-NABIAS, F. & GARCIA, A. 2016. Acquisition of natural humoral immunity to *P. falciparum* in early life in Benin: impact of clinical, environmental and host factors. *Sci Rep*, 6, 33961.

- DERESSA, W. 2007. Treatment-seeking behaviour for febrile illness in an area of seasonal malaria transmission in rural Ethiopia. *Malar J*, 6, 49.
- DHS. 2018. *Protecting the Privacy of DHS Survey Respondents* [Online]. Available: <https://dhsprogram.com/What-We-Do/Protecting-the-Privacy-of-DHS-Survey-Respondents.cfm> [Accessed 17/05 2018].
- DINKO, B. & PRADEL, G. 2016. Immune evasion by Plasmodium falciparum parasites: converting a host protection mechanism for the parasite's benefit. *Advances in Infectious Diseases*, 06, 82-95.
- DOOLAN, D. L., DOBANO, C. & BAIRD, J. K. 2009. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev*, 22, 13-36.
- EJOV, M. N., TUN, T., AUNG, S., LWIN, S. & SEIN, K. 1999. Hospital-based study of severe malaria and associated deaths in Myanmar. *Bulletin of the World Health Organization*, 77.
- FAYE, O., CORREA, J., CAMARA, B., DIENG, T., DIENG, Y., GAYE, O., BAH, I., N'DIR, O., FALL, M. & DIALLO, S. 1998. Malaria lethality in Dakar pediatric environment: study of risk factors. *Med Trop (Mars)*, 58, 361-364.
- GATTON, M. L., REES-CHANNER, R. R., GLENN, J., BARNWELL, J. W., CHENG, Q., CHIODINI, P. L., INCARDONA, S., GONZALEZ, I. J. & CUNNINGHAM, J. 2015. Pan-Plasmodium band sensitivity for Plasmodium falciparum detection in combination malaria rapid diagnostic tests and implications for clinical management. *Malar J*, 14, 115.
- GEERTRUYDEN, V. 2006. HIV-1 Immune Suppression and Antimalarial Treatment Outcome in Zambian Adults with Uncomplicated Malaria. *Journal of infectious disease*.
- GERALD, M. 2015. Assessing Factors Influencing Health Seeking Behavior for Malaria Treatment in Children under Five Years in Rwimi Town Council Kabarole District. *International Journal of School and Cognitive Psychology*, 02.
- GETAHUN, A., DERIBE, K. & DERIBEW, A. 2010. Determinants of delay in malaria treatment-seeking behaviour for under-five children in south-west Ethiopia: a case control study. *Malar J*, 9, 320.
- GILKS, C. F., FRENCH, N., GRIMWADE, K., MBATHA, D. D., ZUNGU, D. D. & DEDICOAT, M. 2004. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS*, 18, 547-554
- GOMES, A. P., VITORINO, R. R., COSTA, A. D. P., MENDONÇA, E. G. D., OLIVEIRA, M. G. D. A. & SIQUEIRA-BATISTA, R. 2011. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Rev Bras Ter Intensiva*, 23, 358-369.
- GRIFFIN, J. T., FERGUSON, N. M. & GHANI, A. C. 2014. Estimates of the changing age-burden of Plasmodium falciparum malaria disease in sub-Saharan Africa. *Nat Commun*, 5, 3136.
- GRIFFIN, J. T., HOLLINGSWORTH, T. D., REYBURN, H., DRAKELEY, C. J., RILEY, E. M. & GHANI, A. C. 2015. Gradual acquisition of immunity to severe malaria with increasing exposure. *Proc Biol Sci*, 282, 20142657.
- GUPTA, N. K., BANSAL, S. B., JAIN, U. C. & SAHARE, K. 2013. Study of thrombocytopenia in patients of malaria. *Trop Parasitol*, 3, 58-61.

- HAMOOYA, B. M., CHONGWE, G., DAMBE, R. & HALWIINDI, H. 2016. Treatment-seeking behaviour for childhood fever among caretakers of Chivuna and Magoye rural communities of Mazabuka District, Zambia: a longitudinal study. *BMC Public Health*, 16, 762.
- HCM 2017. Estatística Anual 2016 - Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas. Maputo, Moçambique: Departamento de Pediatria, Hospital Central de Maputo.
- HOCHMAN, S. & KIM, K. 2009. The Impact of HIV and Malaria Coinfection: What Is Known and Suggested Venues for Further Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2009, 617954.
- INE 2015. Estatísticas e Indicadores Sociais, 2013-2014. Maputo, Moçambique.
- INE 2017. Censo 2017 Divulgação dos Resultados Preliminares. Maputo, Moçambique.
- INS & ICF 2019. Inquérito Nacional sobre Indicadores de Malária (IIM) 2018 Relatório Final.
- INS, USAID, DHS & PNCM 2018. Inquérito de Indicadores de Malária (IIM) Indicadores Chaves 2018. Mozambique.
- JACOBSON, J. O., CUETO, C., SMITH, J. L., HWANG, J., GOSLING, R. & BENNETT, A. 2017. Surveillance and response for high-risk populations: what can malaria elimination programmes learn from the experience of HIV? *Malar J*, 16, 33.
- JOHANSSON, E. W., GETHING, P. W., HILDENWALL, H., MAPPIN, B., PETZOLD, M., PETERSON, S. S. & SELLING, K. E. 2014. Diagnostic testing of pediatric fevers: meta-analysis of 13 national surveys assessing influences of malaria endemicity and source of care on test uptake for febrile children under five years. *PLoS One*, 9, e95483.
- KAPESA, A., KWEKA, E. J., ATIEMI, H., AFRANE, Y. A., KAMUGISHA, E., LEE, M. C., ZHOU, G., GITHEKO, A. K. & YAN, G. 2018. The current malaria morbidity and mortality in different transmission settings in Western Kenya. *PLoS One*, 13, e0202031.
- KASIRYE, R., BAISLEY, K., MUNDERI, P. & GROSSKURTH, H. 2015. Effect of cotrimoxazole prophylaxis on malaria occurrence in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 20, 569-580.
- KAUSHIK, J. S., GOMBER, S. & DEWAN, P. 2012. Clinical and epidemiological profiles of severe malaria in children from Delhi, India. *J Health Popul Nutr*, 30, 113-6.
- KHAN, S. M. & AREGBESHOLA, B. S. 2017. Impact of health facilities on malaria control interventions among children under five years of age and pregnant women in Nigeria. *South East Asia Journal of Public Health*, 7, 35-41.
- KINYANJUI, S. M. 2012. *The Immunology of Malaria*, Kenya, InTech.
- KLEIN, E. Y., LEWIS, I. A., JUNG, C., LLINAS, M. & LEVIN, S. A. 2012. Relationship between treatment-seeking behaviour and artemisinin drug quality in Ghana. *Malar J*, 11, 110.
- KUMAR, V., ABBAS, A. K. & FAUSTO, N. 2005. *Robins e Cotran - Patologia*, Brasil, Elsevier.
- KWENTI, T. E. 2018. Malaria and HIV coinfection in sub-Saharan Africa: prevalence, impact, and treatment strategies. *Res Rep Trop Med*, 9, 123-136.
- LINK. 2018. *Um Histórico do Controlo da Malária em Moçambique 1900-2018* [Online]. Available:

<https://www.linkmalaria.org/sites/link/files/content/attachments/2018-08-22/MozambiqueSingleBannerRGBDigital.pdf> [Accessed 22/08 2018].

- MALIK, E. M., HANAFI, K., ALI, S. H., AHMED, E. S. & MOHAMED, K. A. 2006. Treatment-seeking behaviour for malaria in children under five years of age: implication for home management in rural areas with high seasonal transmission in Sudan. *Malar J*, 5, 60.
- MAWILI-MBOUMBA, D. P., BOUYOU AKOTET, M. K., KENDJO, E., NZAMBA, J., MEDANG, M. O., MBINA, J. R., KOMBILA, M. & TEAM, M. 2013. Increase in malaria prevalence and age of at risk population in different areas of Gabon. *Malar J*, 12, 3.
- MEENA, H. M., SHARMA, B. S., GUPTA, M. L., SHARMA, A., CHOUDHARY, R. & SHARMA, P. 2017. Clinico-laboratorial spectrum of malaria in children: Emerging new trends. *Curr Pediatr Res*, 21, 384-388.
- MEHTA, U., DURRHEIM, D. N., BLUMBERG, L., DONOHUE, S., HANSFORD, F., MABUZA, A., KRUGER, P., GUMEDE, J. K., IMMELMAN, E., SANCHEZ CANAL, A., HUGO, J. J., SWART, G. & BARNES, K. I. 2007. Malaria deaths as sentinel events to monitor healthcare delivery and antimalarial drug safety. *Trop Med Int Health*, 12, 617-28.
- MENENDEZ, C., ROMAGOSA, C., ISMAIL, M. R., CARRILHO, C., SAUTE, F., OSMAN, N., MACHUNGO, F., BARDAJI, A., QUINTO, L., MAYOR, A., NANICHE, D., DOBANO, C., ALONSO, P. L. & ORDI, J. 2008. An autopsy study of maternal mortality in Mozambique: the contribution of infectious diseases. *PLoS Med*, 5, e44.
- MILLAR, K. R., MCCUTCHEON, J., COAKLEY, E. H., BRIEGER, W., IBRAHIM, M. A., MOHAMMED, Z., BASSI, A. & SAMBISA, W. 2014. Patterns and predictors of malaria care-seeking, diagnostic testing, and artemisinin-based combination therapy for children under five with fever in Northern Nigeria: a cross-sectional study. *Malar J*, 13, 447.
- MIOTO, L. D., GALHARDI, L. C. F. & AMARANTE, M. K. 2012. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. *Biosaúde*, 14, 42-55.
- MISAU 2011. Normas de Tratamento de Malária em Moçambique. Maputo, Moçambique.
- MISAU 2016. Tratamento Antiretroviral e Infecções Oportunistas do Adulto, Adolescente, Grávida e Criança. Guião e Bolso 2016. Maputo, Moçambique.
- MISAU 2017a. Normas de Tratamento da Malária em Moçambique 3a Edição. Maputo, Moçambique.
- MISAU 2017b. Plano Nacional de Desenvolvimento de Recursos Humanos da Saúde 2016 – 2025 e Estatuto Orgânico do MISAU. Maputo, Moçambique.
- MISAU 2018. Inquérito de Indicadores de Imunização, Malária e HIV/SIDA em Moçambique (IMASIDA) 2015 - Relatório Final. Maputo, Moçambique.
- MISAU & INE 2013. Moçambique - Inquérito Demográfico e de Saúde 2011. Maputo, Moçambique.
- MURRAY, C. J. L., ROSENFELD, L. C., LIM, S. S., ANDREWS, K. G., FOREMAN, K. J., HARING, D., FULLMAN, N., NAGHAVI, M., LOZANO, R. & LOPEZ, A. D. 2012. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 379, 413-431.

- MUTOMBO, A. M., MUKUKU, O., TSHIBANDA, K. N., SWANA, E. K., MUKOMENA, E., NGWEJ, D. T., LUBOYA, O. N., KAKOMA, J. B., WEMBONYAMA, S. O., VAN GEERTRUYDEN, J. P. & LUTUMBA, P. 2018. Severe malaria and death risk factors among children under 5 years at Jason Sendwe Hospital in Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med J*, 29, 184.
- NAING, P. A., MAUNG, T. M., TRIPATHY, J. P., OO, T., WAI, K. T. & THI, A. 2017. Awareness of malaria and treatment-seeking behaviour among persons with acute undifferentiated fever in the endemic regions of Myanmar. *Trop Med Health*, 45, 31.
- NANKABIRWA, J., BROOKER, S. J., CLARKE, S. E., FERNANDO, D., GITONGA, C. W., SCHELLENBERG, D. & GREENWOOD, B. 2014. Malaria in school-age children in Africa: an increasingly important challenge. *Trop Med Int Health*, 19, 1294-309.
- NKUMAMA, I. N., O'MEARA, W. P. & OSIER, F. H. A. 2017. Changes in Malaria Epidemiology in Africa and New Challenges for Elimination. *Trends Parasitol*, 33, 128-140.
- O'MEARA, W. P., MWANGI, T. W., WILLIAMS, T. N., MCKENZIE, F. E., SNOW, R. W. & MARSH, K. 2008. Relationship Between Exposure, Clinical Malaria, and Age in an Area of Changing Transmission Intensity. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 79, 185-191.
- OBERLANDER, L. & ELVERDAN, B. 2000. Malaria in the United Republic of Tanzania: cultural considerations and health-seeking behaviour. *Bull World Health Organ*, 78, 1352-7.
- OKIRO, E. A., AL-TAIAR, A., REYBURN, H., IDRO, R., BERKLEY, J. A. & SNOW, R. W. 2009. Age patterns of severe paediatric malaria and their relationship to Plasmodium falciparum transmission intensity. *Malar J*, 8, 4.
- OKPANMA AC, C. U. M. 2015. Social Determinants of Malaria Treatment Seeking Time by Mothers for Children (0-5 Years) in South Eastern Nigeria. *Journal of Tropical Diseases*, 03.
- OPOKA, R. O., XIA, Z., BANGIRANA, P. & JOHN, C. C. 2008. Inpatient mortality in children with clinically diagnosed malaria as compared with microscopically confirmed malaria. *Pediatr Infect Dis J*, 27, 319-24.
- PERKINS, D. J., WERE, T., DAVENPORT, G. C., KEMPAIAH, P., HITTNER, J. B. & ONG'ECHA, J. M. 2011. Severe Malarial Anemia: Innate Immunity and Pathogenesis. *Int J Biol Sci.*, 7, 1427-1442.
- PERLMANN, P. & TROYE-BLOMBERG, M. 2002. Malaria and the immune system in humans. *Chem Immunol*, 80, 229-42.
- PINKEVYCH, M., PETRAVIC, J., CHELIMO, K., KAZURA, J. W., MOORMANN, A. M. & DAVENPORT, M. P. 2012. The dynamics of naturally acquired immunity to Plasmodium falciparum infection. *PLoS Comput Biol*, 8, e1002729.
- PNCM 2012. Plano Estratégico da Malária 2012-2016 - Moçambique. In: MISAU (ed.). Maputo, Moçambique.
- PNCM 2017. Plano Estratégico da Malária 2017-2022. Maputo, Moçambique: MISAU.
- PNCM 2018. Relatório Anual 2017 - Programa Nacional de Controlo da Malária. Maputo, Moçambique: MISAU.

- ROMAY-BARJA, M., CANO, J., NCOGO, P., NSENG, G., SANTANA-MORALES, M. A., VALLADARES, B., RILOHA, M. & BENITO, A. 2016. Determinants of delay in malaria care-seeking behaviour for children 15 years and under in Bata district, Equatorial Guinea. *Malar J*, 15, 187.
- ROMAY-BARJA, M., JARRIN, I., NCOGO, P., NSENG, G., SAGRADO, M. J., SANTANA-MORALES, M. A., APARICIO, P., VALLADARES, B., RILOHA, M. & BENITO, A. 2015. Rural-Urban Differences in Household Treatment-Seeking Behaviour for Suspected Malaria in Children at Bata District, Equatorial Guinea. *PLoS One*, 10, e0135887.
- SALOMÃO, C., DAVLANTES, E., WATE, F., SARMENTO, D., RODRIGUES, H., HALSEY, E. S., CANDRINHO, B. & ZULLIGER, R. 2018. Avaliação da eficácia do sistema de distribuição de kits de malária para os Agentes Polivalentes Elementares em três províncias de Moçambique. Maputo, Moçambique.
- SARACINO, A., NACARAPA, E. A., DA COSTA MASSINGA, E. A., MARTINELLI, D., SCACCHETTI, M., DE OLIVEIRA, C., ANTONICH, A., GALLONI, D., FERRO, J. J. & MACOME, C. A. 2012. Prevalence and clinical features of HIV and malaria co-infection in hospitalized adults in Beira, Mozambique. *Malar J*, 11, 241.
- SARKAR, J., MURHEKAR, M. V., SHAH, N. K. & VAN HUTIN, Y. 2009. Risk factors for malaria deaths in Jalpaiguri district, West Bengal, India: evidence for further action. *Malar J*, 8, 133.
- SCHELLENBERG, D., MENENDEZ, C., KAHIGWA, E., FONT, F., GALINDO, C., ACOSTA, C., SCHELLENBERG, J. A., APONTE, J. J., KIMARIO, J., URASSA, H., MSHINDA, H., TANNER, M. & ALONSO, P. 1999. 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*, 61, 431-8.
- SCHUMACHER, R. F. & SPINELLI, E. 2012. Malaria in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 4, e2012073.
- SINGER, L. M., MIREL, L. B., TER KUILE, F. O., BRANCH, O. H., VULULE, J. M., KOLCZAK, M. S., HAWLEY, W. A., KARIUKI, S. K., KASLOW, D. C., LANAR, D. E. & LAL, A. A. 2003. The effects of varying exposure to malaria transmission on development of antimalarial antibody responses in preschool children. XVI. Asembo Bay Cohort Project. *J Infect Dis*, 187, 1756-64.
- SMITH, L. A., BRUCE, J., GUEYE, L., HELOU, A., DIALLO, R., GUEYE, B., JONES, C. & WEBSTER, J. 2010. From fever to anti-malarial: the treatment-seeking process in rural Senegal. *Malar J*, 9, 333.
- SNOW, R. W. 2015. Global malaria eradication and the importance of Plasmodium falciparum epidemiology in Africa. *BMC Med*, 13, 23.
- STC 2013. Survey of Agentes Polivalentes Elementares (APEs) providing integrated Community Case Management in Nampula, Mozambique. Mozambique.
- SUMBA, P. O., WONG, S. L., KANZARIA, H. K., JOHNSON, K. A. & JOHN, C. C. 2008. Malaria treatment-seeking behaviour and recovery from malaria in a highland area of Kenya. *Malar J*, 7, 245.
- THANDAR, M. M., KYAW, M. P., JIMBA, M. & YASUOKA, J. 2015. Caregivers' treatment-seeking behaviour for children under age five in malaria-endemic areas of rural Myanmar: a cross-sectional study. *Malar J*, 14, 1.

- TIRUNEH, M., GEBREGERGS, G. B. & BIRHANU, D. 2018. Determinants of delay in seeking treatment among malaria patients in Dera district, NorthWest Ethiopia: a case control study. *Afr Health Sci*, 18, 552-559.
- TOURE, M., SANOGO, D., DEMBELE, S., DIAWARA, S. I., OPPFELDT, K., SCHIOLER, K. L., HAIDARA, D. B., TRAORE, S. F., ALIFRANGIS, M., KONRADSEN, F. & DOUMBIA, S. 2016. Seasonality and shift in age-specific malaria prevalence and incidence in Binko and Carriere villages close to the lake in Selingue, Mali. *Malar J*, 15, 219.
- USEMBASSY. 2016. *Relatório de Liberdade Religiosa Internacional de Moçambique de 2016* [Online]. Available: <https://mz.usembassy.gov/wp-content/uploads/sites/182/Mozambique-2016-International-Religious-Freedom-Report-PT.pdf> [Accessed 12/07/2018 2018].
- WHO 1955. Information on the Malaria Control Programme in Mozambique.
- WHO 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva.
- WHO. 2015a. *How malaria RDTs work* [Online]. Available: <http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/rapid-diagnostic-tests/about-rdt/en/> [Accessed 20/06 2017].
- WHO 2015b. Malaria Microscopy Quality Assurance Manual.
- WHO 2016. Mozambique - Malaria Country Profile.
- WHO 2017a. Malaria Prevention Works let's close the gap.
- WHO. 2017b. *Malaria Treatment* [Online]. Available: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/en/> [Accessed 25/09 2018].
- WHO 2017c. World Malaria Report. Geneva.
- WHO. 2018a. *Malaria* [Online]. Available: <http://www.who.int/malaria> [Accessed 23/04 2018].
- WHO 2018b. World Malaria Report 2018.
- WHO. 2019. *Malaria: Who is at risk?* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> [Accessed 05/04 2019].
- WORKINEH, B. & MEKONNEN, F. A. 2018. Early treatment-seeking behaviour for malaria in febrile patients in northwest Ethiopia. *Malar J*, 17, 406.
- XU, J. W., XU, Q. Z., LIU, H. & ZENG, Y. R. 2012. Malaria treatment-seeking behaviour and related factors of Wa ethnic minority in Myanmar: a cross-sectional study. *Malar J*, 11, 417.
- ZACARIAS, F., MAUNZE, X., CUBULA, B., ZUNGUZE, C., SAMO, E., MANGUE, J., ALFEU, M., COME, R., CHIPEMBE, C. S. & GUILICHE, F. 2015. Relatório Final do Inquérito ao Orçamento Familiar - IOF-2014/15. Maputo, Moçambique.

ANEXOS

1. Aprovação ética para a realização do estudo 2
2. Aprovação administrativa pela Ministra da Saúde para a realização do estudo 2
3. Aprovação ética para a realização do estudo 3
4. Aprovação ética da emenda do protocolo do estudo 3
5. Aprovação administrativa pela Ministra da Saúde para a realização do estudo 3

Aprovação ética para a realização do estudo 2



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE
(CIBS-INS)

Exma Senhora:
Dr.^a Dalila Annette R. Cassy
INS

Nossa Ref.: 096/CIBS-INS/2017

Data: 02 de Agosto de 2017

Assunto: Aprovação Ética do protocolo intitulado: “Avaliação dos factores associados a letalidade por Malária em pacientes internados em Unidades Sanitárias da província da Zambézia”

O Comité Institucional de Bioética para a Saúde, do Instituto Nacional de Saúde (CIBS-INS), avaliou o protocolo com o título acima enunciado, versão 1.1 de 12 de Julho de 2017, e sobre o mesmo, o CIBS do INS chegou a seguinte conclusão:

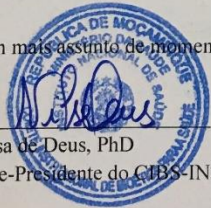
O CIBS-INS não encontrou nenhum aspecto ético que impeça a realização do estudo, pelo que concede aprovação ética do mesmo, válida até 24 de Julho de 2018.

A submissão de expediente para renovação da aprovação ética, se eventualmente o estudo prolongar-se, deverá dar entrada no CIBS-INS um mês antes do prazo de validade da presente aprovação.

O CIBS-INS faz notar que a aprovação ética não substitui a aprovação administrativa.

Adicionalmente, solicita aos investigadores que mantenham o Comité de Ética informado sobre os progressos da Investigação. Conforme o regulamento deste comité, os membros do mesmo poderão realizar visitas de monitoria da pesquisa, sempre que tal se mostrar necessário, sem necessidade de aviso prévio aos investigadores.

Sem mais assunto de momento, queira aceitar os nossos melhores cumprimentos



Nilsa de Deus, PhD
Vice-Presidente do CIBS-INS

c.c: Comité Nacional de Bioética em Saúde (CNBS) e CTC-INS.

Comité Institucional de Bioética para Saúde – Instituto Nacional de Saúde
C.Postal: 264, Ministério da Saúde, Av: Eduardo Mondlane/Salvador Allende, 3º andar
Telefone: 258 21 431103, Fax: 258 21 311038

Aprovação administrativa pela Ministra da Saúde para a realização do estudo 2


REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GABINETE DA MINISTRA

Dra ANNEKE Cassy
15/8/17

Exmo Senhor
Dr. Eduardo Samo Gudo, MD, PhD
Director Científico do Instituto Nacional de Saúde
Maputo

Nota n.º 1715/GMS/002/2017 Maputo, 14 de Agosto de 2017

Assunto: Solicitação de Autorização para Realização de Estudo

Incumbe-me S.Excia Ministra da Saúde Dra Nazira Karimo Vali Abdula, de acusar a recepção da vossa nota com referência n.º 879 de 07 de Agosto de 2017, na qual solicitam autorização para realização de um estudo intitulado: “**Avaliação dos factores associados a letalidade por malária em pacientes internados em Hospitais da província da Zambézia:**” e tenho a informar o despacho recaído cujo o teor é o seguinte:

“Autorizo”
Coordenar e manter informando a DPS- Zambezia e DNSP
Assinado: Dra. Nazira Karimo Vali Abdula
(14/08/2017)

Cumprimentos

A **Chefe do Gabinete**

Fatima Souto

CC: DPS- Zambezia
DNSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE	
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE	
RECEBIDA	433
DATA	15 / 8 / 17
ASS	182

Aprovação ética para a realização do estudo 3



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE
IRB00002657

Exmo Senhor
Dr. Eduardo Samo Gudo
INS

Ref: 463/CNBS/16

Data 23 de Dezembro de 2016

Assunto: Parecer do Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) sobre o estudo: "*Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção VIH e Malária por Plasmodium falciparum, em crianças dos 2 aos 14 anos, em Maputo*"

O Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) analisou as correcções efectuadas no protocolo intitulado: "*Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção VIH e Malária por Plasmodium falciparum, em crianças dos 2 aos 14 anos, em Maputo*"


Registado no CNBS com o número 101/CNBS/2016, conforme os requisitos da Declaração de Helsínquia.

Não havendo nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a realização do estudo, o CNBS dá a sua devida aprovação aos seguintes documentos:

- Protocolo de estudo *versão 1.2 de 15 de Dezembro de 2016*
- Consentimento informado *versão 1.2 de 15 de Dezembro de 2016*
- Todavia, o CNBS informa que:
 - 1- Qualquer alteração a ser introduzida no protocolo, incluindo os seus anexos deve ser submetida ao CNBS para aprovação.
 - 2- A presente aprovação não substitui a autorização administrativa.
 - 3- Não houve declaração de conflitos de interesse por nenhum dos membros do CNBS.
 - 4- A aprovação terá a validade de um ano, terminando esta a 23 de Dezembro de 2017. Os investigadores deverão submeter o pedido de renovação da aprovação um mês antes de terminar o prazo.
 - 5- Recomenda-se aos investigadores que mantenham o CNBS informado do decurso do estudo.
 - 6- A lista actualizada dos membros do CNBS esta disponível na secretaria do Comité.

Com as nossas mais cordiais saudações.

O Presidente


Dr. João Fernando Lima Schwalbach

C/c: Comité Institucional de Bioética para Saúde da Faculdade de Medicina e Hospital Central de Maputo

ENDERECO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL 264
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende
MAPUTO - MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/427131(4)
Telex: 6-239 MISAU MO
FAX: 258 (1) 426547
258 (1) 33320

Aprovação ética da emenda do protocolo do estudo 3



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE
IRB00002657

Exmo Senhor
Dr. Eduardo Samo Gudo
INS

Ref: 192/CNBS/17

Data 02 de Junho de 2017

Assunto: *Aprovação da emenda do protocolo de estudo intitulado "Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção VIH e Malária por Plasmodium Falciparum, em crianças dos 2-14 anos, internados no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo" versão 1.4 de 19 de Abril de 2017*

O Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) analisou o pedido de aprovação da emenda do protocolo de estudo intitulado: *"Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção VIH e Malária por Plasmodium Falciparum, em crianças dos 2-14 anos, internados no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo" versão 1.4 de 19 de Abril de 2017,*

sobre o mesmo o CNBS chegou a seguinte conclusão:

Não havendo nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a continuação do estudo, o CNBS dá a sua devida aprovação.

Todavia, o CNBS recomenda aos investigadores que o mantenham informado do decurso do estudo. Salientando que, os investigadores do estudo devem solicitar a renovação da aprovação um mês antes do término do prazo da aprovação do protocolo.

Sem mais de momento, queiram aceitar as nossas cordiais saudações.

O Presidente


Dr. João Fernando Lima Schwalbach

C/c: Comité Institucional de Bioética para Saúde do INS

ENDEREÇO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL 264
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende
MAPUTO - MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/427131(4)
Telex: 6-239 MISAU MO
FAX: 258 (1) 426547
258 (1) 33320

Aprovação administrativa pela Ministra da Saúde para a realização do estudo 3

Dra. NADIA SIAE
Para os devidos efeitos
24.01.17



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Ministro

Ao
Instituto Nacional de Saúde
Att: Director Científico do Instituto Nacional de Saúde
Eduardo Samo Gudo, MD, PhD

Nota nº *101* /GMS/*pad* /017

Assunto: Pedido de Autorização administrativa para a realização do estudo intitulado "Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção HIV e Malária por Plasmodium falciparum, em crianças dos 2 aos 14 anos, internadas no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo"

Em resposta ao requerimento de V.excia através do qual solicita autorização para aprovação administrativa para a realização do estudo intitulado " *Aspectos Imunológicos Relacionados a Co-infecção HIV e Malária por Plasmodium falciparum, em crianças dos 2 aos 14 anos, internadas no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo* ", a seguir se transcreve o teor do despacho de Sua Excelência o Senhor Vice- Ministro da Saúde nele exarado:

" Autorizo "

O Vice-Ministro da Saúde
Mouzinho Saide
04.01.17

Sem mais de momento, as minhas cordiais saudações.

Maputo, aos *23* de Janeiro de 2017

O Chefe do Gabinete
Tiago Macuacua

